

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

УДК 612.3; 616-092.9

ЗИЯКАЕВА КЛАРА РАШИТОВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ  
КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ НА ЭРИТРОПОЭЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

Каюмова Алия Фаритовна,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Екатеринбург – 2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

	С.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭРИТРОПОЭЗЕ И ФАКТОРАХ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИХ НА ЭРИТРОПОЭЗ (обзор литературы)	15
1.1 Современный взгляд на эритропоэз	15
1.2 Эритробластический островок как морфофункциональная единица эритропоэза	20
1.3 Влияние солей тяжелых металлов на здоровье человека и животных	24
1.4 Металлические яды и металлиндуцированная анемия	27
Резюме по 1 главе	32
ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Материалы исследования	34
2.2 Методы исследования	38
2.2.1 Цитологические методы	38
2.2.1.1 Метод выделения эритробластических островков из костного мозга	38
2.2.1.2 Методы оценки количественного и качественного состава эритробластических островков	40
2.2.2 Гематологические методы	41
2.2.3 Иммуноферментный метод	43
2.2.4 Биохимический метод	43
2.2.5 Морфологические методы	43

2.3	Статистические методы исследования	44
ГЛАВА 3 – ИЗМЕНЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЗВЕНЕ ЭРИТРОНА У КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ		45
3.1	Количественный и качественный состав эритробластических островков у крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды	45
3.2	Содержание эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды	57
	Резюме по 3 главе	60
	Список работ, опубликованных по результатам 3-й главы	62
ГЛАВА 4 – СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ЗВЕНА ЭРИТРОНА У КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ		64
4.1	Количественные, качественные и корпускулярные характеристики эритроцитов под воздействием медно-цинковой колчеданной руды	64
4.2	Влияние медно-цинковой колчеданной руды на функциональные характеристики эритроцитов	70
4.2.1	Осмотическая резистентность эритроцитов периферической крови крыс при введении медно-цинковой колчеданной руды	70
4.2.2	Кислотная резистентность эритроцитов периферической крови при введении медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте	75
	Резюме по 4 главе	83
	Список работ, опубликованных по результатам 4-й главы	86
ГЛАВА 5 - МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ОРГАНОВ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ		88
	Резюме по 5 главе	98

Список работ, опубликованных по результатам 5-й главы	101
ГЛАВА 6 - РЕЗУЛЬТАТЫ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭРИТРОНА У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ	103
Резюме по 6 главе	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145
ПРИЛОЖЕНИЕ	166

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Одним из наиболее вредных воздействий антропогенного фактора на окружающую среду является загрязнение тяжелыми металлами и их соединениями. Примером техногенного полиэлементного воздействия на окружающую среду является производственная деятельность открытого акционерного общества «Учалинский горно-обогатительный комбинат», одного из крупнейших предприятий горнодобывающей промышленности, расположенного в Республике Башкортостан. На предприятии добывают медно-цинковую колчеданную руду, из которой готовят медный и цинковый концентраты для металлургической промышленности. В состав руды входят: медь (3,5%), цинк (5%), сера (15-45%), золото (0,5-2,5 г/т), серебро (10-20 г/т), свинец (0,1-0,3%), селен (60-120 г/т), теллур (40-70 г/т), кадмий (60-120 г/т), мышьяк (0,1-3%), сурьма (0,01-0,5%), таллий (0,7-50%), барий (0,2-7%) и другие элементы [50, 75, 106, 108].

При добыче руды открытым и закрытым способами в атмосферный воздух выбрасывается в большом количестве рудная пыль, которая загрязняет при этом воздух, почву и питьевые воды. В работе исследователя Белан Л.Н. приведены данные о загрязнении снега в радиусе 10-12 км вокруг Учалинского горно-обогатительного комбината. Содержание тяжелых металлов в снеге превышает фоновые значения: меди – в 10-400, цинка – в 5-150, свинца и бария – в 2-10 раз [9]. Тяжелые металлы и их соединения, оседая на коже, ногтях и волосах, проникая в организм через воздух, воду, пищу, накапливаются в нем. Рядом авторов выявлены изменения в крови у лиц, проживающих в горнозаводских зонах [5, 6, 7, 8, 13]. У горнорабочих, постоянно контактирующих при добыче руды с полиметаллической пылью медно-цинковой колчеданной руды, снижаются адаптационные возможности организма, что приводит к повышению риска возникновения профессиональных и общих заболеваний [4, 50, 56]. По частоте развития

ведущее место занимают болезни костно-мышечной системы, а болезни нервной системы, органов кровообращения и дыхания выявлены у каждого четвертого работника Учалинского горно-обогатительного комбината [7, 8, 9].

Токсичность «металлических ядов», по мнению авторов, обусловлена связыванием их с соответствующими функциональными группами белковых и других жизненно важных соединений в организме [74, 105, 106].

Наиболее чувствительной к действию токсических веществ, в том числе тяжелых металлов, является система крови [23, 115, 116, 117, 119]. Показано, что под воздействием даже относительно невысоких доз тяжелых металлов происходят существенные изменения в гемопоэзе, нарушения структуры и метаболизма клеток красной крови [28, 52, 53, 80, 81]. Так, при действии на организм свинца усиливается пероксидация липидов мембран эритроцитов [59, 60, 122, 132], нарушается синтез порфиринов, снижается синтез глобина, ускоряется разрушение эритроцитов [90]. В кроветворных клетках костного мозга под влиянием свинца возникают дистрофические изменения, а в условиях интоксикации цинком наблюдаются изменения структуры эритробластов и зрелых клеток костного мозга, сопровождающиеся снижением процесса гемоглобинизирования эритроцитов [15, 63, 80, 155, 156, 161]. Гематологические нарушения, вызванные действием кадмия, проявляются в снижении количества эритроцитов и гемоглобина в крови, уменьшении гематокрита, объема эритроцитов и содержания в них гемоглобина [10, 45, 111, 166].

Таким образом, к настоящему времени известно, что воздействие на организм солей тяжелых металлов вызывает выраженные изменения в системе красной крови [54, 63, 80]. Вместе с тем, в литературных источниках нами найдены лишь единичные работы, описывающие воздействие медно-цинковой колчеданной руды, как на гематологические показатели крови лиц, проживающих в горнозаводских районах, в том числе работников горнодобывающей промышленности, так и на организм экспериментальных

животных [4, 5, 6, 7, 8, 34, 105, 106]. В исследованиях Каримовой Л.К. и др. показано, что у работников Учалинского горно-обогатительного комбината наблюдались изменения показателей периферической крови, обусловленные превышением предельно допустимых концентраций по кадмию, никелю, кобальту, хрому [1, 9, 13, 34, 50]. Установлено, что при действии на организм токсических элементов, входящих в состав медно-цинковой руды, происходит активация отдельных звеньев эритрона [4, 12, 30, 31, 35, 64, 105].

### **Степень разработанности темы исследования**

В научной литературе встречаются лишь отдельные сообщения о негативном воздействии тяжелых металлов на морфофункциональные характеристики клеток красной крови и отсутствуют материалы о конкретном влиянии медно-цинковой колчеданной руды на гемопоэз, в том числе на эритропоэз в эритробластических островках, позволяющих детально оценить характер ответа эритроидной ткани на токсиканты.

**Цель исследования** - оценить влияние медно-цинковой колчеданной руды на состояние центрального и периферического звеньев эритрона в длительном модельном эксперименте.

### **Задачи исследования:**

1. Исследовать динамику общего количества эритробластических островков в костном мозге и степень их зрелости, оценить характер реконструкции эритропоэза при хроническом воздействии на организм животных медно-цинковой колчеданной руды.

2. Изучить морфологические и функциональные изменения в эритроидной ткани по показателям интенсивности вовлечения эритроцитарных колониеобразующих единиц в дифференцировку, созревания эритробластов и повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз в условиях интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой.

3. Определить содержание эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови экспериментальных животных в разные сроки длительного воздействия медно-цинковой колчеданной руды.

4. Охарактеризовать динамику показателей периферического звена эритрона: количество эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрит, концентрацию гемоглобина в крови и в эритроцитах, средний объем эритроцитов в условиях хронического воздействия медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте.

5. Изучить влияние медно-цинковой колчеданной руды в разные сроки токсического воздействия на функциональные характеристики эритроцитов по их устойчивости к действию осмотического и кислотного гемолитика.

6. Описать морфологические изменения в органах (печень, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт), непосредственно связанных с системой детоксикации, при хроническом воздействии на организм животных токсических компонентов медно-цинковой колчеданной руды.

7. Выявить характер связей между показателями, характеризующими состояние центрального и периферического звеньев эритрона в динамике хронического воздействия медно-цинковой колчеданной руды на организм экспериментальных животных.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в модельной системе хронической ежедневной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой были выявлены закономерности ответных реакций организма на разных уровнях функционирования эритрона и изучены особенности взаимосвязей отдельных компонентов эритрона в зависимости от длительности токсического воздействия.

Впервые установлено, что при хроническом введении в организм предельно допустимых концентраций тяжелых металлов, входящих в состав руды, в костном мозге прекращается новообразование эритробластических островков на основе контактов свободных костномозговых макрофагов с

молодыми эритроидными клетками, эритропоэз поддерживается исключительно за счет реконструкции, замедляется созревание эритроидных клеток в эритробластических островках на этапе «оксифильные эритробласты-ретикулоциты», нарастает количество свободных макрофагов. Доказано, что в организме животных изменяются функциональные свойства зрелых эритроцитов, волнообразно снижается почечная продукция эритропоэтина, нарушается обмен железа, появляются признаки воспаления и дегенерации в различных органах.

Впервые получены данные о том, что при хронической интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды нарушаются корреляционные взаимосвязи между параметрами центрального и периферического звеньев эритрона. На основании полученных результатов было установлено, что при токсическом воздействии руды выход в сосудистое русло незрелых форм эритроцитов напрямую связан не только со скоростью созревания эритроидных клеток в эритробластических островках, но и с показателем повторного вовлечения костномозговых макрофагов в эритропоэз. Отсутствие достоверной связи между концентрацией эритропоэтина и показателями, характеризующими состояние эритропоэза в костном мозге, наблюдаемое на протяжении всего эксперимента, свидетельствовало о полном рассогласовании в системе управления функциями эритрона, возникшем в результате негативного воздействия руды.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертации стали принципы научного анализа биологических систем (комплексность, структурность, системность, объективность, достоверность) с применением современных экспериментальных модельных, гематологических, морфологических, цитологических, иммунологических, биохимических и статистических методов, адекватных характеру решаемых задач.

В диссертационной работе использовались следующие методы исследования:

- *теоретические*: концептуальный анализ ранее выполненных диссертационных исследований, научной литературы и источников; анализ и синтез определений и понятий; обобщение и систематизация результатов научных исследований;

- *эмпирические*: эксперимент, включающий в себя искусственное создание условий для проявления объектом тех или иных показателей, прямое и косвенное наблюдение; измерение определенных качественных показателей, сравнение отдельных признаков объекта с чем-либо с обязательным условием общности между сравниваемыми объектами, математическая и статистическая обработка результатов исследования.

### **Экспериментальная база исследования**

Исследование проводилось в 2016-2019 годах в гематологической лаборатории кафедры нормальной физиологии и центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

*Объект исследования*: патологические изменения состояния центрального и периферического звеньев эритрона белых половозрелых нелинейных крыс-самцов ( $n=175$ ) массой  $200\pm 30$  граммов и возрастом 3-4 месяца в результате воздействия медно-цинковой колчеданной руды.

*Предмет исследования*: степень влияния руды на организм животных, динамика патологических процессов, а также характер связей между показателями, характеризующими состояние центрального и периферического звеньев эритрона в динамике хронического воздействия медно-цинковой колчеданной руды на организм экспериментальных животных.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты позволили охарактеризовать особенности влияния компонентов медно-цинковой колчеданной руды на эритропоэз и механизмы ее токсического воздействия на эритрон в эксперименте, а также расширили представление о патогенезе нарушений в системе красной крови у людей, подвергающихся хроническому воздействию токсических элементов горных пород. Материалы работы могут быть включены в дополнительные клинические методы диагностики состояния красной крови при медико-профилактических осмотрах рабочих предприятий горнодобывающей промышленности и населения, проживающего в горнозаводских зонах. Теоретические и практические аспекты диссертационной работы могут быть использованы в образовательном процессе на кафедрах нормальной и патологической физиологии, гигиены, профпатологии медицинских и биологических факультетов профильных государственных образовательных учреждений высшего профессионального образования, при написании монографий, справочников и учебных пособий.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В центральном звене эритрона, начиная с 10-х суток воздействия медно-цинковой колчеданной руды, происходит нарушение костномозгового эритропоэза, проявляющееся в полном торможении процесса первичного присоединения колониеобразующих единиц эритроцитарных к свободным костномозговым макрофагам (эритропоэз *de novo*), развитие эритроидных клеток осуществляется только за счет реконструкции эритробластических островков (эритропоэз *de repeto*), замедляется темп созревания эритроидных клеток на этапе денуклеации, задерживается выход ретикулоцитов из костного мозга в циркуляторное русло. Эритропоэз в костном мозге при длительной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой протекает в

условиях периодического снижения продукции почечного эритропоэтина и пониженного содержания сывороточного железа.

2. В периферическом звене эритрона под воздействием медно-цинковой колчеданной руды изменяется количественный и качественный состав клеток: возникает гипохромная макроцитарная анемия, нарушается устойчивость мембран эритроцитов к осмотическому и кислотному гемолизам.

3. При хроническом воздействии медно-цинковой колчеданной руды в органах, принимающих участие в механизмах детоксикации (печень, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт), развиваются воспалительные и дегенеративные изменения.

4. При длительной интоксикации организма вредными веществами, входящими в состав медно-цинковой колчеданной руды, изменяется характер корреляционных взаимоотношений между показателями, отражающими состояние центрального и периферического звеньев эритрона.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Основные положения, разработанные в диссертации, внедрены в учебный процесс кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, кафедры гигиены с курсом медико-профилактического дела ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, а также в работу научно-исследовательской лаборатории кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**Степень достоверности и личное участие автора.** Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений в экспериментальной работе, полноте и широте литературно-библиографической справки, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с использованием русифицированной лицензионной программы Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты получены на сертифицированном оборудовании и средствах измерения. Теория построена на известных и проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей, данные получены на достаточном количестве наблюдений, детально проанализированы и статистически достоверны. Научные положения и выводы, обозначенные в научной работе, соответствуют ее целям и задачам. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках, по данной тематике.

***Личный вклад соискателя состоит*** в выполнении всех этапов диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, цели и задачи, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным руководителем: д.м.н., профессором Каюмовой Алией Фаритовной. Часть экспериментов проводилась совместно с Каюмовым Фаритом Амиряновичем, д.м.н., профессором и Зариповой Расимой Мазгаровной, старшим лаборантом Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Анализ современной и зарубежной научной литературы по исследуемой проблеме, статистическая обработка первичных данных, написание и оформление диссертации осуществлялась соискателем лично. В ряде случаев результаты работы в виде публикации и докладов на конференциях представлены совместно с соавторами.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно пунктам 1, 2, 7, 8 области исследования, указанной в паспорте данной специальности.

**Апробация работы.** Основные результаты и положения диссертации были представлены и обсуждены с личным участием автора на VII

международной научно-практической конференции «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» (Челябинск, 2018), в форме заочного участия в работе IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Москва, 2015), в работе XIV Конгресса Международной ассоциации морфологов «Морфогенез и структурные преобразования органов и тканей в норме и при воздействии антропогенных факторов. Экология и здоровье населения» (Астрахань, 2018), на VIII съезде Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Воронеж, 2019), на III международной научно-образовательной конференции «Интернационализация непрерывного медицинского образования. Взгляд в будущее» (Казахстан, Актобе, 2019), на LIX международной научной конференции молодых ученых «Наука: Вчера, сегодня, завтра», посвященной 70-летию академика М. Оспанова (Казахстан, Актобе, 2019), на международной конференции «Биосфера. Человек» (Майкоп, 2019), на II международной конференции «Агробизнес. Экологический инжиниринг и биотехнологии» (Красноярск, 2019).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 11 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 2 статьи – в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и системы цитирования Scopus, 7 – в материалах конференций.

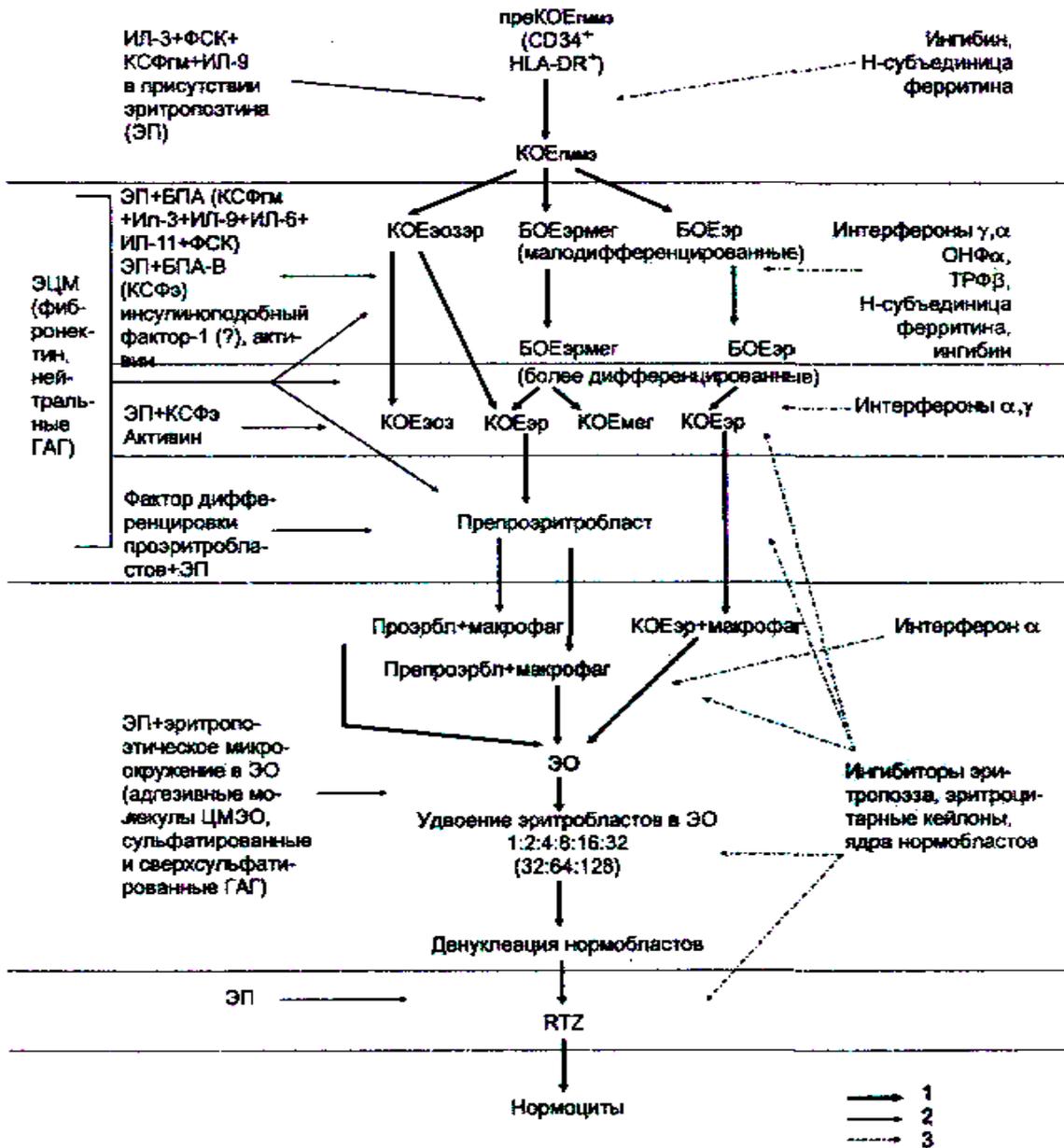
**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и содержит 41 таблицу, 32 рисунка, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Библиографический указатель включает 119 отечественных и 70 зарубежных источников литературы.

## ГЛАВА 1 – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭРИТРОПОЭЗЕ И ФАКТОРАХ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИХ НА ЭРИТРОПОЭЗ (обзор литературы)

### 1.1 – Современный взгляд на эритропоэз

Пролиферация и дифференциация эритроидных клеток и их предшественниц, регуляция этого процесса в организме человека и животных по современным представлениям происходит следующим образом (*рисунок 1*):

Колониеобразующая единица (клетка) КОЕгммэ – гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарная, образуемая из клетки, ей предшествующей, - преКОЕгммэ – преколониеобразующей единицы - гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарной, формирует вначале малодифференцированные бурстобразующие единицы эритроцитарно-мегакариоцитарные и эозинофильно-эритроцитарные колониеобразующие единицы, дифференцирующиеся в более зрелые формы этих клеток, а затем в колониеобразующие единицы эритроцитарные, колониеобразующие единицы мегакариоцитарные и эозинофильные колониеобразующие единицы [36]. Колониеобразующая единица эритроцитарная дифференцируется затем в препроэритробласт, а потом – в проэритробласт. Колониеобразующие единицы эритроцитарные (КОЭ-Э), препроэритробласты и проэритробласты взаимодействуют со специфическими, чувствительными к их мембранам, адгезивными молекулами (сиалоадгезины и рецепторы эритробластов) макрофагов костного мозга и формируют так называемые «эритробластические островки» костного мозга. Они являются морфофункциональными единицами костного мозга, в которых протекает эритропоэз [128, 137].



**Рисунок 1 – Регуляция формирования кроветворных клеток [39]**

*Примечание:* ПреКОЕгммэ - преколониобразующая клетка гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарная; БОЕэрмег - бурстобразующая единица эритроцитарно-мегакариоцитарная; БОЕэр - БОЕ эритроцитарная; КОЕэозэр - колониобразующая клетка эозинофильно-эритроцитарная; КОЕэрмег - колониобразующая клетка эритроцитарно-мегакариоцитарная; КОЕмег - колониобразующая клетка мегакариоцитарная; КОЕэоз - колониобразующая клетка эозинофильная; КОЕэр - колониобразующая клетка эритроцитарная; ФСК - фактор стволовой клетки; ЦМЭО - целлюлярный матрикс эритробластического островка; ЭЦМ - экстрацеллюлярный матрикс; ИЛ - интерлейкин; КСФгм - колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный; КСФэ - колониестимулирующий фактор эритроцитарный; ЭП - эритропоэтин; БПА - бурстпромоторная активность; ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; ГАГ - гликозаминогликаны; RTZ - ретикулоциты; ТРФ $\beta$  - трансформирующий рост фактор  $\beta$ , секрет  $\alpha$ -гранул тромбоцитов; 1 - направление дифференциации клеток; 2 - регулирующие влияния, активирующие гемопоэз; 3 - тормозящие факторы.

Дифференциация кроветворных клеток – от преКОЕгммэ, предшествующей КОЕгммэ, до ретикулоцитов в костном мозге – протекает под контролем гемопоэтических цитокинов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса, формируемого стромальными клетками костного мозга, и микроокружения в эритробластическом островке, создаваемого центральным макрофагом ЭО. Пролиферация и дифференциация преКОЕгммэ и последней – в БОЕэ, БОЭэмег. И КОЕэозэр у человека требуют сочетанного воздействия на эти клетки эритропоэтина, а также ИЛ-3, ФСК, КСФ-ГМ, ИЛ-9. Данные цитокины в присутствии эритропоэтина обладают промоторной активностью воздействия на клетки, предшествующие КОЕгммэ. Вне их присутствия эритропоэтин на эти клетки влияния не оказывает. Пролиферация и дифференциация малодифференцированных БОЕэ в более дифференцированные БОЭэ поддерживается эритропоэтином и бурстпромоторной активностью, создаваемой КСФ-ГМ, ИЛ-3, ИЛ-9, ИЛ-6, ИЛ-11 и ФСК.

Стимулируют рост эритроидных клеток-предшественниц инсулиноподобный фактор-1 и активин. Первый из них активирует эритропоэз через стимуляцию биосинтетических процессов в организме. Активин А, продуцируемый стромальными клетками костного мозга и представленный молекулами – гомодимерами  $\beta\alpha\beta$ , потенцирует эффект эритропоэтина на дифференциацию эритроцитарных бурстообразующей и колониобразующей единиц человека [186]. Усиливающее эффект эритропоэтина влияние активина А рассматривается как компенсационный ответ на угнетение эритропоэза воспалительными цитокинами (опухольнекротизирующий фактор- $\alpha$  и интерлейкин-1), способными одновременно резко усиливать секрецию активина в костном мозге. Активирует пролиферацию бурстообразующей единицы эритроцитарной, а также колониобразующей единицы эритроцитарной на фоне действия на эти клетки эритропоэтина и бурстпромоторная активность В-лимфоцитов, соединение, обозначаемое также как «колониестимулирующий фактор

эритроцитарный» [145, 175]. Все перечисленные промоторы стимулируют формирование на мембранах клеток рецепторов эритропоэтина, что и делает эти клетки-предшественницы чувствительными к действию этого гормона. Дифференциация КОЕэ в препроэритробласт и, далее, в проэритробласт регулируется «фактором дифференцировки проэритробластов» и эритропоэтином [181].

Взаимодействие КОЕгммэ и эритроидных клеток-предшественниц с компонентом экстрацеллюлярного матрикса – фибронектином опосредованно через рецептор интегрин, «узнающий» аргинин-глицин-аспарил-сериновый локус фибронектинового домена. Этот контакт клеток-предшественниц с фибронектином «включает» их генетическую программу, ориентирующую развитие клеток в эритроидном направлении [24, 34], усиливает их пролиферацию и дифференцирование под влиянием эритропоэтина.

Экспрессия гипоксией индуцируемого фактора-1 (ГИФ-1) приводит к активации отвечающих на гипоксию элементов участка «спираль-петля-спираль» последовательностей ДНК, приводящих к активации транскрипции информационной РНК и синтезу пептидов, повышающих устойчивость клетки и ткани к гипоксии. Кислородрегулируемая экспрессия субъединицы ГИФ-1 $\alpha$ , контролирующая ген эритропоэтина, является одной из основ гипоксической регуляции экспрессии эритропоэтинового гена [35, 39].

Активация эритропоэза сочетается с увеличением в костном мозге нейтральных гликозаминогликанов. Глюкозаминогликаны повышают концентрацию цитокинов в окружении гемопоэтических клеток, усиливают их взаимодействие с рецепторами этих клеток и быстрое формирование в последних вторичных посредников, повышают концентрацию в клетках ионов кальция, поддерживая быстрое распространение сигнала от рецепторов колониеобразующей единицы к ее геному в ходе действия КСФ на колониеобразующую единицу [38, 39].

Регуляция эритропоэза включает и тормозящие его молекулы. Их эффекты также реализуются на всех этапах дифференциации эритроидных клеток-предшественниц и морфологически распознаваемых эритроидных незрелых клеток. Например, ингибин, образуемый стромальными клетками костного мозга человека, представлен субъединицами  $\alpha$  и  $\beta A$  ( $\beta A$  – общая субъединица в молекуле ингибина и активина). В микроокружении гемопоэтических клеток ингибин оказывает тормозящее действие на КОЕгммэ, БОЕэ и КОЕэ [113, 119, 131]. Н-субъединица ферритина угнетает формирование КОЕгммэ и БОЕэ, тормозя эти клетки в S фазе клеточного цикла [131]. Трансформирующий рост фактор- $\beta$  тормозит развитие ранних БОЕэ, взаимодействуя с серинтреонинкиназой рецепторов цитокинов на мембране БОЕэ и модулируя их эффект, стимулирующий дифференциацию этой клетки [161]. Трансформирующий рост фактор  $\beta 1$  угнетает пролиферацию репопулирующих клеток в долговременных культурах костного мозга и тормозит пролиферацию КОЕгммэ, ранних бурстобразующих единиц эритроцитарных и колониеобразующих единиц гранулоцитарно-моноцитарных в S-фазе клеточного цикла. Этот эффект трансформирующего рост фактора  $\beta$  реализуется через уменьшение экспрессии циклинзависимой киназы-4 и циклина E, подавляя активность комплексов «циклинзависимая киназа-4 - циклин D» и «циклинзависимая киназа -2 – циклин E», необходимых для перехода клетки из фазы G1 клеточного цикла в S-фазу. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) секретируется макрофагами, В-лимфоцитами и клетками-естественными киллерами, липополисахарид, эндотоксин, КСФ-ГМ, ИЛ-3 являются индукторами его синтеза и секреции. ФНО- $\alpha$  угнетает в культуре формирование БОЕэ из CD34+ клеток костного мозга, подавляет стимулирующее влияние эритропоэтина на БОЕэ. Возбуждение его рецептора  $p^{55}$  приводит к торможению перехода клетки в S-фазу клеточного цикла [118, 120, 189]. Интерферон- $\gamma$  угнетает развитие КОЕэ, блокирует клеточный цикл CD34+ клеток [165]. Угнетение эритропоэза созданием

посттрансфузионной полицитемии или введением ингибитора эритропоэза с плазмой полицитемичных крыс угнетает эритропоэтическую функцию центральных макрофагов эритробластических островков [34, 114, 115].

## **1.2 – Эритробластический островок как морфофункциональная единица эритропоэза**

Эритробластические островки впервые были обнаружены М. Bessis и J. Breton-Gorius в 1956 году на электроннограммах костного мозга больных с железодефицитной анемией [35, 39]. Электронно-микроскопические исследования позволили установить структуру эритробластических островков: центральный макрофаг эритробластического островка окружен «коронай» из одного или нескольких слоев эритробластов.

Эритробластический островок является функционально-анатомической единицей эритрона, которая поддерживает эритропоэз в гемопоэтической ткани. Данный способ организации эритроидной ткани обнаружен в гемопоэтических органах многих видов млекопитающих: в костном мозге человека, в селезёнке и костном мозге мыши, в костном мозге крыс и кроликов [39]. По данным фазово-контрастной и оптической микроскопии, «корона» ЭО содержит в среднем около 20 эритроидных клеток (до 40-50). Общее количество ЭО в расчете на одну бедренную кость у крыс линии Вистар изменяется с возрастом следующим образом: у 4-6-недельных крыс –  $320-360 \times 10^3$ , у взрослых самцов –  $317-440 \times 10^3$ , у взрослых самок –  $240-441 \times 10^3$  [76].

Исследование организации ЭО с помощью световой и электронной микроскопии показало, что молодые эритробласты находятся в центральных областях островков, а более дифференцированные располагаются по его периферии.

При морфологическом анализе костного мозга человека и животных выделяют пять классов зрелости ЭО.

В островках первого класса зрелости (ЭО1) клетки «короны» представлены проэритробластами, эритробластами, или базофильными нормобластами, числом от 2 до 8 клеток, что отражает последовательность удвоения эритрокариоцитов — 1:2:4:8. ЭО1 формируются вследствие дифференциации КОЕэ или проэритробластов, вступивших в контакт с резидуальными макрофагами костного мозга. Клетки «короны» островков второго класса зрелости (ЭО2) представлены базофильными или ранними полихроматофильными нормобластами, число ядросодержащих клеток, способных к делению, составляет 9-16 и является следствием удвоения 8:16. «Корона» островков третьего класса зрелости (ЭО3) состоит из средних полихроматофильных нормобластов, неспособных к делению поздних полихроматофильных нормобластов и оксифильных нормобластов, а также ретикулоцитов; число ядросодержащих клеток более 16 и является следствием удвоения 16:32. Инволюцирующие островки (ЭОинв.) содержат в составе своей «короны» неспособные к делению поздние полихроматофильные и оксифильные нормобласты и ретикулоциты; число ядросодержащих клеток менее 16. Реконструирующиеся островки (ЭОрек.) – островки, эритроидные клетки которых находятся на разных стадиях дифференцировки, они являют собой результат присоединения к ЭОинв. молодых эритроидных клеток [35]. Развитие нормобластов в эритробластических островках включает процесс их денуклеации с превращением в ретикулоциты и последующим высвобождением их из «короны» ЭО и выходом далее в просвет синусоидов костного мозга. Процессы дифференциации эритроидных клеток протекают под контролем гемопозитических цитокинов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса с участием центральных макрофагов эритробластических островков [36, 37].

Экспериментально установлено, что нормальный физиологический эритропоэз в ЭО характеризуется постоянством содержания островков в единице объёма кроветворной ткани, их количества, формирующегося при взаимодействии КОЕэ или проэритробласта либо с резидуальными

макрофагами костного мозга, либо с макрофагами ЭОинв. Постоянно соотношение волн амплификации эритробластов в «короне» ЭО1, ЭО2, ЭО3 [40].

В физиологических условиях в «короне» ЭО совершается не более 5 удвоений эритроидных клеток, формирующих до 32 оксифильных нормобластов и, в конечном счёте, 32 ретикулоцитов. Дифференциация КОЕэ или проэритробласта в «короне» ЭОинв. (реконструкция эритропоза) сопровождается более интенсивным высвобождением из неё ретикулоцитов.

Стимуляция эритропоза *in vivo* (в результате экспериментальной острой кровопотери, фенилгидразиновой гемолитической анемии, гипобарической гипоксии, инъекции эритропозина и т.п.) приводит к увеличению количества ЭО в единице объёма кроветворной ткани, возрастанию числа ЭО1 (т.е. числа дифференцирующихся КОЕэ или проэритробластов в контакте с резидуальными макрофагами костного мозга) и число ЭОрек. (т.е. числа макрофагов ЭОинв., повторно вовлекаемых в эритропоз после дифференцировки в их «короне» КОЕэ или проэритробласта). Процесс дифференцировки КОЕэ происходит и в ЭО3 (что не характерно для нормального физиологического эритропоза).

Компенсационный эритропоз характеризуется появлением «суперЭО», формирующих более 32 оксифильных нормобластов, что приводит к усилению воспроизводства эритроцитов [39].

Торможение эритропоза, например, в ответ на снижение кислородного запроса тканей или на посттрансфузионную полицитемию характеризуется резким уменьшением количества ЭО в кроветворной ткани за счёт торможения их новообразования (уменьшение числа ЭО1) и замедления повторного вовлечения в реконструкцию эритропоза макрофагов ЭО инв. (уменьшение числа ЭОрек.). Вследствие этого в эритроидной ткани накапливаются зрелые островки – ЭОинв., воспроизводство ретикулоцитов затормаживается [18, 39].

Таким образом, в костном мозге нормальный, активированный или заторможенный эритропоэз отражается в регистрируемых количественно изменениях функционального состояния ЭО [39].

Центральные макрофаги эритробластических островков участвуют в создании «гемопоэтического индуцирующего микроокружения», определяющего пролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ряда, необходимые для поддержания эритропоэза в костном мозге [114, 116]. Благодаря экспрессии специфических адгезивных молекул, таких как фибронектин, витронектин, а также эритробластического рецептора (EbR) центральные макрофаги образуют межклеточные контакты с КОЕэ и эритроидными клетками, создавая определённую «архитектуру» эритробластических островков [137, 161]. Фагоцитоз ядер нормобластов и повреждённых эритроидных клеток свидетельствует об участии центральных макрофагов не только в процессах образования, но и разрушения эритроцитов [76, 188]. Трофическая функция центральных макрофагов осуществляется благодаря явлению рофеоцитоза, характерного для всех эритроидных клеток и представляющего собой разновидность микропиноцитоза [172]. Центральные макрофаги принимают участие в регуляции пролиферации и созревания эритроидных клеток «короны» ЭО, секретировав в межклеточные промежутки между макрофагом и окружающими его клетками гликозаминогликаны, эритропоэтин и цитокины: КСФ-ГМ и КСФ-Г, способствующие бурстпромоторной активности и усиливающие эффекты эритропоэтина [39, 40]. Такое концентрирование цитокинов в межклеточных промежутках благоприятствует более эффективной их рецепции эритроидными клетками [39, 100, 128, 187, 189].

При электронно-микроскопическом исследовании костного мозга обнаружены тесные контакты эритробластов и цитоплазматических отростков макрофагов [126]. Вместе с тем показано, что *in vitro* размножение эритроидной ткани может протекать в присутствии значительной концентрации эритропоэтина и без участия макрофагов [128, 187]. Однако,

исследование митотической активности эритробластов, входящих в состав «короны» ЭО костного мозга крыс и эритробластов, лежащих отдельно, вне «короны» островков, показало, что и в физиологических условиях и после кровопотери деление подавляющего количества эритробластов в костном мозге протекает в эритробластических островках [34, 53]. Эти данные позволяют утверждать, что нормальный эритропоэз *in vivo* протекает почти полностью в эритробластических островках костного мозга [40].

### **1.3 – Влияние солей тяжелых металлов на организм человека и животных**

Одним из наиболее вредных для биосферы Земли загрязнений, имеющих самые разнообразные вредные последствия, как для здоровья людей, так и для жизнедеятельности живых организмов, является загрязнение тяжелыми металлами. Увеличивающийся масштаб загрязнений окружающей среды оборачивается ростом генетических мутаций, раковых, сердечно-сосудистых и профессиональных заболеваний, отравлений, дерматозов, снижением иммунитета и связанных с этим болезней. Среди опасных для здоровья человека веществ тяжелые металлы и их соединения занимают особое место, так как являются постоянными спутниками в жизни человека. Токсичность «металлических ядов» объясняется связыванием их с соответствующими функциональными группами белковых и других жизненно важных соединений в организме. В результате нарушаются нормальные функции соответствующих клеток и тканей в организме, и наступает отравление, которое в ряде случаев заканчивается смертью [42, 55, 103, 136, 180, 183].

В клинической картине острых отравлений наблюдается много разнообразных психических, неврологических и соматовегетативных симптомов и синдромов. Они развиваются вследствие прямого токсического воздействия ядов на различные структуры центральной и периферической

нервной системы (экзогенный токсикоз) или в результате поражения паренхиматозных органов и систем организма, ответственных за детоксикацию (эндогенный токсикоз) [53, 54, 104].

В основе развивающегося токсического процесса может лежать повреждение любого структурного элемента нервной системы путем модификации пластического, энергетического обменов, нарушения генерации и проведения нервного импульса по возбудимым мембранам, передачи сигнала в синапсах. Нейротоксичностью обладают большинство известных ядов. Поэтому практически любая острая интоксикация, в той или иной мере, сопровождается нарушениями функций нервной системы. Нейротропное действие оказывают многие наркотические вещества, в том числе углеводороды предельного и непредельного и циклического ряда. К промышленным ядам, оказывающим преимущественное действие на нервную систему, относятся металлическая ртуть, марганец, соединения мышьяка, сероуглерод, тетраэтилсвинец и др. [27, 70, 121, 129, 162]. Вовлечение в патологический процесс нервной системы может наблюдаться при интоксикациях многими химическими веществами, вызывающими нарушения в состоянии различных органов и систем. К таким соединениям относятся свинец, бензол и его гомологи, фториды, фталатные и фосфатные пластификаторы, акрилаты, винилхлорид, оксид углерода, диизоцианаты, хлорпрен, гексаметилендиамин, хром. При этом характер поражения нервной системы зависит от химического строения вещества, суммарной дозы, полученной организмом, а также способов поступления этих веществ в организм [76, 95, 104, 113, 121].

Важнейшим фактором прямого воздействия нейротоксиканта на ЦНС является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Вещества, не проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут вызывать токсические эффекты на периферии, главным образом в области синаптических контактов нервных волокон с иннервируемыми клетками органов, вегетативных и чувствительных ганглиев. Результаты

многочисленных экспериментальных и клинических наблюдений свидетельствуют о диффузном вовлечении в патологический процесс различных отделов центральной и периферической нервной системы при острых и хронических нейроинтоксикациях. При острых отравлениях преобладают нарушения психической активности, которые развиваются в определенной форме, последовательности и направленности.

Возможно избирательное действие токсикантов на отдельные структурные элементы нервной системы. Так, некоторые вещества повреждают нейроны и дендриты (соединения ртути, марганец, алюминий, глутамат, цианиды, таллий, 1\_метил\_4\_фенил\_1,2,3,6\_тетрагидропирин), либо аксоны (тетродотоксин, сакситоксин, вератрин, н\_гексан, сероуглерод, колхицин, акриламид, перитроиды, три\_орто\_крезилфосфат), либо синапсы (никотин, фосфорорганические соединения, карбаматы, хинуклединбензилаты, бициклофосфаты, норбориан, пикротоксицин, диэтиламид лизергиновой кислоты, канабинол, фенамин, ботулотоксин, тетанотоксин), миелиновую оболочку и миелинизирующие клетки (гексахлорфенол, триэтиллово, теллур) и, вероятно, другие глиальные образования [41, 104].

В зависимости от условий воздействия, строения токсиканта, его нейротоксического потенциала развивающиеся процессы протекают остро, подостро или хронически [104]. В результате воздействия токсических агентов возможно развитие моно- или мультиочаговой нейропатии, или диффузной нейропатии (полинейропатии) [41]. Изменение вегетативной регуляции нарушает функции дыхания и кровообращения. Наибольшую опасность представляют нарушения нервномышечной проводимости в виде парезов и параличей (при отравлении фосфорорганическими соединениями, хлоридом калия, мышьяком, три\_орто\_крезилфосфатом, курареподобными препаратами и др.). Раннее проявление этих осложнений – миофибриллярные подергивания (при отравлении фосфорорганическими соединениями,

пахикарпином, бромистым метилом и др.), которые сопровождаются выраженной мышечной слабостью – токсической миастенией [104].

#### **1.4 – Металлические яды и металлиндуцированная анемия**

Очень часто многоэлементный анализ используют в медицине при выяснении причин острых и хронических отравлений, а также при лечении профессиональных болезней, связанных с хроническим воздействием тяжелых металлов на организм в условиях реального производства и экологических особенностей. В химико-токсикологическом анализе применяется метод минерализации при исследовании биологического материала (органов трупов, биологических жидкостей, растений, пищевых продуктов и др.) на наличие, так называемых, «металлических ядов» [104]. Эти яды в виде солей, оксидов и других соединений в большинстве случаев поступают в организм через пищевой канал, в соответствующих отделах которого они всасываются в кровь и вызывают отравления [11, 21, 22, 46, 121]. Важнейшими металлическими ядами являются соединения бария, висмута, кадмия, марганца, меди, ртути, свинца, серебра, таллия, хрома, цинка и соединения некоторых неметаллов (мышьяка, сурьмы) [50, 54, 59, 122, 134, 135]. Ряд перечисленных выше химических элементов, соединения которых являются токсичными, в небольших количествах содержатся в тканях организма как нормальная их составная часть, и их называют микроэлементами [16, 66, 104, 120, 130]. Установлены предельно-допустимые концентрации микроэлементов в организме (*таблица 1*).

Амплитуда содержания того или иного элемента у разных организмов может значительно выходить за пределы указанных концентраций. Фактор концентрации имеет определяющий характер для оценки физиологического действия элемента. Уже почти 85 лет известно, что каждый элемент имеет присущий ему диапазон безопасной экспозиции, который поддерживает оптимальные тканевые концентрации и функции; у каждого элемента

имеется свой токсический диапазон, когда безопасная степень его экспозиции превышена [13, 14, 16, 20, 21, 22, 30].

**Таблица 1 – Предельно-допустимые концентрации микроэлементов в организме**

Наименование элемента	Кровь (mkg/ml)	Моча (mkg/ml)
Mn (марганец)	0,06	0,07
Ag (серебро)	0,1	0,06
As (мышьяк)	0,2	0,004
Ba (барий)	0,08	0,8
Cd (кадмий)	0,005	0,04
Bi (висмут)	0,03	0,02
Cr (хром)	0,004	0,02
Cu (медь)	0,9	0,1
Pb (свинец)	0,25	0,08
Tl (таллий)	0,01	0,002
Zn (цинк)	1,2	1,2

Правила Мертца особенно важны для токсикологической химии. Металлы с малыми значениями диапазона концентраций условно отнесены в разные группы по «степени опасности» для организма: чем меньше диапазон концентрации, тем «опаснее» металл (*таблица 2*) [16, 20, 30, 31, 72, 77, 120, 125, 129].

Общепризнанно, что наиболее опасными элементами для теплокровных животных, в том числе и для человека, являются кадмий, ртуть и свинец [75, 84, 133, 164, 165, 166, 168, 174].

**Таблица 2 – Опасность металлов/металлоидов по Российскому – общетоксикологическому нормативу**

1 группа	Сильноопасные	As, Be, Cd, Hg, Pb, Tl, Zn, Se
2 группа	Умеренноопасные	B, Co, Cr, Cu, Mo, Ni, Sb
3 группа	Слабоопасные	Ba, Mn, Sr, V, W

Название болезни происходит от боли в спине и ногах, сопровождающей остеомаляцию (декальцификацию) костей, что приводит к ломкости костей [3]. Хроническое отравление кадмием разрушает печень и почки, приводя к сильнейшему нарушению функции почек [87, 88, 106, 108, 113, 135]. Избыток кадмия нарушает метаболизм металлов, особенно железа и кальция, нарушает действие цинковых и иных металло-ферментов, блокирует сульфгидрильные группы ферментов, нарушает синтез ДНК [10, 134, 137]. Кадмий легко замещает железо и молибден в металлфлавопротеиновых комплексах, нарушая двухстадийный процесс окисления [44, 45, 70, 151, 153, 155]. Ртуть токсична в любой своей форме. Ртуть в природных условиях довольно быстро превращается в летучее токсическое соединение – хлорид метилртути [124]. В организме ионы метилртути быстро попадают в эритроциты, печень и почки, оседают в мозге, вызывая серьезные необратимые кумулятивные нарушения ЦНС [27, 82, 91]. Это приводит, в конце концов, к общему и церебральному параличу, деформации конечностей, особенно пальцев, затрудненному глотанию, конвульсиям и смерти. Ртуть блокирует активность ряда важнейших ферментов, в частности карбоангидразы, карбоксипептидазы, щелочной фосфатазы. Легко замещает кобальт в корриноидах, извращая метаболические реакции, связанные с витамином В12 [126, 147, 173]. Повреждение механизма биосинтеза ДНК из-за недостаточности витамина В12 является причиной мегалобластических анемий и наиболее распространенной формы – пернициозной анемии, что приводит к дегенеративным изменениям нервной системы. Свинец известен как токсическое вещество почти 5 тысяч лет среди греческих и арабских ученых [59, 60, 82, 91]. В современных условиях наибольшим источником загрязнения свинцом среды обитания считаются выхлопы бензиновых двигателей автомашин, поскольку в бензин добавляется тетраэтилсвинец для повышения октанового числа. Свинец препятствует одной из ступеней

биосинтеза гема, считается сильнейшим нейротоксином, вызывает повышенную агрессивность [63, 68, 82]. Хроническое отравление свинцом постепенно приводит к нарушениям функций почек, нервной системы, анемии [123, 145, 155, 162]. Токсичность свинца увеличивается при недостатке в организме кальция и железа. Свинец блокирует SH-группы белков, образуя комплексы с фосфатными группами рибозы у нуклеотидов, особенно у цитидина, и, тем самым, быстро разрушает РНК, ингибирует ферменты, в частности, карбоксипептидазу [133]. Мышьяк относится к числу наиболее сильных и опасных ядов [104, 129]. В присутствии кислорода быстро образует очень ядовитый мышьяковистый ангидрид [104, 168, 177, 185]. При пероральном отравлении высокая концентрация мышьяка наблюдается в желудке, кишечнике, печени, почках и поджелудочной железе, при хроническом отравлении постепенно накапливается в коже, волосах и ногтях [13, 86, 90, 91]. Из-за ингибирования различных ферментов нарушает метаболизм. В процессе отравления первыми страдают аксоны, что приводит к периферической нейропатии и параличу конечностей. Мышьяк считается канцерогенным для человека [129, 163, 166, 189]. Цинк в виде двухвалентного элемента входит в состав свыше 20 ферментов, включая участвующие в обмене НК. Большая часть цинка в теле человека находится в мышцах, а самая высокая концентрация – в простате. В крови он присутствует в эритроцитах как кофактор в карбоангидразе. Избыток цинка может разбалансировать метаболические равновесия других металлов [165]. Разбалансировка отношения цинк/медь является главным причинным фактором в развитии ишемической болезни сердца [158, 168]. Избыточное потребление солей цинка может приводить к острым кишечным отравлениям с тошнотой. Медь является необходимым кофактором для нескольких важнейших ферментов, катализирующих разнообразные окислительно-восстановительные реакции, без которых нормальная жизнедеятельность невозможна [45, 46, 48, 104]. Медь входит в качестве необходимого элемента в состав цитохромоксидазы, тироназы и других белков [157]. Их

биологическая роль связана с процессами гидроксирования, переноса кислорода, электронов и окислительного катализа. В тканях здорового организма концентрация меди в течение всей жизни поддерживается строго постоянно [89]. В норме существует система, препятствующая непрерывному накоплению меди в тканях, путем ограничения ее абсорбции или стимуляции ее выведения. Хронический избыток меди в тканях при соответствующих заболеваниях вызывает токсикоз, ведет к остановке роста, гемолизу, снижению содержания гемоглобина, к деградации тканей печени, почек, мозга. Около 95 % меди в организме присутствует в составе гликопротеина крови – церулоплазмينا. Из-за генетического дефекта в синтезе церулоплазмينا его содержание в крови резко снижено. В результате медь не связывается в комплекс с нормальной для организма константой устойчивости [45, 167]. Это приводит к недостатку меди в цепи реакций синтеза соединительной ткани. Для осуществления нормального процесса сшивки мономеров эластина и коллагена не хватает активной медь-лизооксидазы. С другой стороны «освободившиеся» ионы меди, лишившись по сути единственного нормального потребителя, откладываются в специфических тканях (печень, ядра мозга, почки, эндокринные железы, радужная оболочка глаз), где оказывают прямой токсический эффект [87, 88]. Создается парадоксальная ситуация избытка меди в специфических тканях при ее недостатке в нормальной цепи метаболизма [91]. Марганец – элемент почти нетоксичен, особенно в виде двухвалентного иона. В виде перманганат-иона токсичен из-за окислительной способности [16, 104]. Отравление происходит в случае вдыхания оксида в промышленном производстве. При различных патологиях имеет место изменение содержания микроэлементов в организме. Исследование сыворотки больных острым вирусным гепатитом, а также при постгепатитном циррозе показало, что у пациентов с острым гепатитом концентрация цинка почти не менялась, концентрация кадмия значительно увеличивалась. Концентрация меди и марганца незначительно уменьшалась [20, 89].

Повышенное относительно ПДК содержание в биологических жидкостях отдельных тяжелых металлов может свидетельствовать о хроническом воздействии токсикантов на организм и перенапряжении работы почек и печени [70, 88, 123, 138, 145, 146, 151]. Это требует мер по очистке организма от избытка тяжелых металлов, например, с помощью препаратов с полианионами (морская капуста) в незапущенных случаях.

Повышенное содержание в крови и моче наиболее токсичных тяжелых металлов (кадмия, ртути, свинца) требует энергичных мер по их выведению, поскольку их избыток разрушает нервную, сердечно-сосудистую и иммунную системы. Токсичность «металлических ядов» объясняется связыванием их с соответствующими функциональными группами белковых и других жизненно важных соединений в организме [4, 12, 48, 64, 106]. В результате нарушаются нормальные функции соответствующих клеток и тканей в организме, и наступает отравление, которое в ряде случаев заканчивается смертью [20, 44, 45, 46, 105, 137, 151, 152].

### **Резюме по 1-й главе**

Изучение количественного и качественного состава эритробластических островков костного мозга – клеточных ассоциаций, состоящих из центрально расположенного макрофага с «коронай» эритроидных клеток разной степени зрелости, позволяет изучить особенности взаимодействия между клетками и охарактеризовать результаты воздействия различных токсических веществ на эритропоэз. Морфологический анализ эритробластических островков дает возможность определить в единице объема костного мозга количество колониобразующих единиц эритроцитарных, вступивших в дифференцировку, оценить синхронность волн амплификации, а также изучить характер межклеточных взаимодействий в ЭО при различной экспериментальной патологии.

Проведенный анализ литературы обозначил проблему отсутствия результатов исследования по изучению межклеточного взаимодействия в эритробластических островках при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой.

## ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 – Материалы исследования

Работа выполнена на 175 белых нелинейных половозрелых крысах самцах с исходной массой  $200\pm 30$  граммов и возрастом 3-4 месяца. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями о соблюдении биоэтических норм биоэтического совета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Животные содержались в стандартных клетках ( $n=6$ ) в условиях свободного доступа к воде и еде при температуре воздуха в виварии  $24\pm 2^\circ\text{C}$  в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218 [71] и с Директивой 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях. Исследовали гематологические, цитологические, биохимические, иммунологические, морфологические и функциональные показатели центрального и периферического звеньев эритрона при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой.

Предметами исследования являлись: 1) центральное звено эритрона: эритробластические островки различных классов зрелости; 2) периферическое звено эритрона: ретикулоциты и зрелые эритроциты; 3) система регуляции эритрона: эритропоэтин и железо в сыворотке; 4) органы, связанные с системой детоксикации: легкие, печень, почки, органы пищеварительного тракта.

Для создания экспериментальной модели хронической интоксикации природными соединениями тяжелых металлов индивидуально каждой подопытной крысе ежедневно за час до стандартного кормления перорально в хлебном мякише вводили водную суспензию порошка медно-цинковой колчеданной руды в дозе 600 мг/кг массы животного [105]. В контрольные

группы вошли крысы, получавшие хлебный мякиш без медно-цинковой колчеданной руды.

Образец руды вместе с паспортом состава был предоставлен администрацией ОАО «Учалинский горно-обогатительный комбинат» согласно письменному запросу ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Состав медно-цинковой колчеданной руды образца, представленного Учалинским горно-обогатительным комбинатом, имел следующее описание: медно-цинковая колчеданная руда темно-серого цвета, по текстуре – слоисто-полосчатая, по структуре – мелкозернистая. Минеральный состав: халькопирит – 5-7 % ( $\text{CuFeS}_2$ ), сфалерит – 10 % ( $\text{ZnS}$ ), сера – 80 %, попутные компоненты – золото ( $\text{Au}$ ), серебро ( $\text{Ag}$ ), нерудные минералы: карбонат, по трещинам – хлорит.

Компонентный анализ полученного образца руды был выполнен методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС) на атомно-абсорбционном спектрометре (Shimadzu AA 6200, Япония) и рентген-флуоресцентном спектрометре (Shimadzu EDX 800, Япония) в отделе аналитического контроля Государственного бюджетного учреждения Республики Башкортостан Управления государственного аналитического контроля (г. Уфа) (таблица 3).

Руду дробили и измельчали до порошкообразного состояния, взвешивали на аналитических весах PA114C (Pioneer Ohaus, Китай) с точностью измерения до 0,0001 г. Вводимую дозу руды для опытной группы крыс рассчитывали исходя из предельно допустимой концентрации свинца (0,2-0,5 мг/кг) и кадмия (0,02-0,1 мг/кг) в зерне и хлебе [85, 90]. Пересчет дозы руды корректировали после очередного взвешивания животного (через каждые 14-15 дней) согласно рекомендациям, представленным в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [78].

**Таблица 3 – Компонентный состав медно-цинковой колчеданной руды**

№	Оксиды компонентов	Доля оксида в пробе, %	Доля вещества в пробе, %
1	SO <sub>3</sub> (растворимый)	63,682	25,47
2	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	17,603	12,312
3	SiO <sub>2</sub> (кремний)	12,803	12,803
4	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (растворимый)	2,541	5,985
5	ZnO	2,465	2,258
6	CaO (растворимый)	0,565	0,404
7	CuO	0,123	0,0978
8	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (мышьяк) (растворимый)	0,083	0,063
9	PbO (свинец)	0,065	0,060
10	MnO (марганец)	0,060	0,046
11	CdO (кадмий)	0,01	0,0088

Медно-цинковая колчеданная руда содержит множество растворимых компонентов (оксид мышьяка, ангидрид серной кислоты, фосфорный ангидрид, оксид кальция (*таблица 3*)). Все эти вещества легко проникают в кровотоки как через аэрогематический барьер, так и через кишечную стенку, поэтому использование перорального пути введения порошка руды было вполне обоснованным, так как токсические компоненты попадали в кровотоки животных также, как это было бы при ингаляционном введении.

В связи с длительностью эксперимента (4 месяца), были определены четыре группы сравнения (по 10 крыс в каждой группе):

- контрольная группа 1 для сравнения с подопытными животными, получавшими руду в течение 10, 20 и 30 дней;

- контрольная группа 2 для сравнения с подопытными животными, получавшими руду в течение 45 и 60 дней;

- контрольная группа 3 для сравнения с подопытными животными, получавшими руду в течение 75 и 90 дней;

- контрольная группа 4 для сравнения с подопытными животными, получавшими руду в течение 105 и 120 дней.

Схема эксперимента представлена в таблице 4. Все подопытные животные были разделены на 9 групп, по 15 крыс в каждой в зависимости от длительности введения руды.

**Таблица 4 – Схема эксперимента**

Группа	Доза руды (г/кг)	Длительность введения руды (сутки)	Количество животных
Группа 1	0,6	10	15
Группа 2	0,6	20	15
Группа 3	0,6	30	15
Группа 4	0,6	45	15
Группа 5	0,6	60	15
Группа 6	0,6	75	15
Группа 7	0,6	90	15
Группа 8	0,6	105	15
Группа 9	0,6	120	15
Контроль 1	группа сравнения для 1, 2 и 3 опытных групп		10
Контроль 2	группа сравнения для 4 и 5 опытных групп		10
Контроль 3	группа сравнения для 6 и 7 опытных групп		10
Контроль 4	группа сравнения для 8 и 9 опытных групп		10

Эксперименты были проведены в строгом соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманизации работы с лабораторными животными, отраженными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985 г.); Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755) и Федерального закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.

Все болезненные манипуляции, включая забор крови и эвтаназию животных путем декапитации, производили под эфирным наркозом в вытяжном шкафу в отдельном от вивария помещении [51, 71].

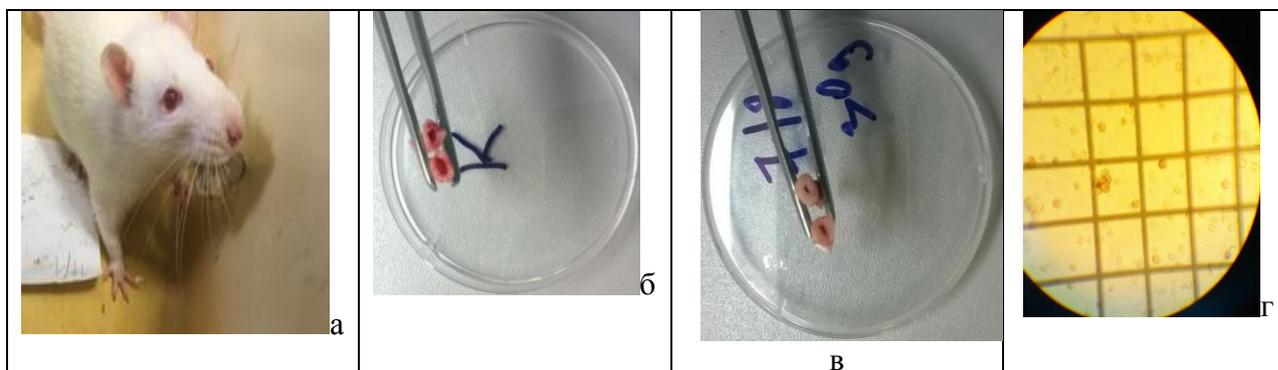
## **2.2 – Методы исследования**

### **2.2.1 – Цитологические методы**

#### **2.2.1.1 – Метод выделения эритробластических островков из костного мозга**

Выделение из костного мозга крыс ЭО, подсчет абсолютного количества ЭО и их распределение по классам зрелости проводили методами, разработанными Ю.М. Захаровым и др. [37]. У животных после декапитации извлекали бедренные кости. После отсечения проксимального и дистального концов кости выдували костный мозг с помощью шприца объемом 2 мл со средой выделения, которая состояла из среды RPMI-1640 (ООО НПП «ПанЭко», Россия), раствора сывороточного альбумина и раствора гепарина (ООО «МиниМед», Россия). Полученную суспензию клеток фильтровали через капроновую ткань и получали клеточную взвесь, очищенную от волокон стромы и сосудов. Для подсчета абсолютного количества ЭО на часовом стекле смешивали 0,1 мл взвеси клеток костного мозга с 0,1 мл 0,1% раствора нейтрального красного (ЗАО «Химреактивснаб», Россия) в

изотоническом растворе хлорида натрия и 0,1 мл среды выделения. ЭО с окрашенными в красный цвет центральными макрофагами подсчитывали во всех клетках камеры Горяева при увеличении микроскопа  $\times 200$  (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Выделение костного мозга из бедренной кости крысы и подсчет ЭО в камере Горяева**

*Примечание:* а – кормление крысы рудой в хлебном мякише; б – бедренные кости контрольной крысы; в – бедренные кости опытной крысы на 30-й день воздействия медно-цинковой колчеданной руды; г – ЭО в камере Горяева, макрофаг окрашен в красный цвет.

Расчет абсолютного содержания ЭО в костном мозге одной бедренной кости производили по формуле:

$$A = (n \times 3 \times 2000) / (0,9 \times 2) \quad (1)$$

где А – число ЭО костного мозга бедренной кости крысы (тыс./бедр. кость);

n - число ЭО в 225 больших квадратах камеры Горяева;

3 - разведение исходной взвеси;

2000 – общий объем полученной взвеси клеток костного мозга ( $\text{мм}^3$ );

0,9 – объем камеры Горяева;

2 – две бедренные кости.

Костномозговую взвесь разливали по чашкам Петри и инкубировали 30 мин в термостате при температуре  $+37^\circ\text{C}$ . Во время инкубации макрофаги с «коронай» из эритроидных клеток и свободные костномозговые макрофаги адгезировались к пластику. После инкубации ЭО осторожно, с помощью пастеровской пипетки, отмывали средой RPMI-1640 от неадгезировавшихся клеток. Чашки Петри центрифугировали 3 мин при 1000 оборотов/мин в бакет-роторе центрифуги (Eppendorf, Германия) для равномерного распределения клеток ЭО по дну чашки Петри. Полученные препараты

фикси́ровали по Май-Грюнвальду красителем-фиксатором «эозин–метиленовый синий» (ООО «МиниМед», Россия), отмывали  $6,7 \pm 1,2$  рН фосфатным буфером, затем 8-10 мин окрашивали по Паппенгейму 1 % красителем Гимза (ООО НПП «ПанЭко», Россия). Подсчет ЭО производился методом световой микроскопии при увеличении  $\times 900$  с использованием масляной иммерсии. Микрофотографии препаратов костного мозга крысы выполнены с помощью комплекса автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 софт (Россия), установленного в составе функций для анализа мазков на микроскопе Аксио лаб (AXIO Lab. A1, ZEISS, Германия).

### **2.2.1.2 – Методы оценки количественного и качественного состава эритробластических островков**

Эритробластические островки разделяли на 5 классов зрелости [39, 94]. «Корона» ЭО 1 класса зрелости была представлена проэритробластами и базофильными эритробластами с числом клеток от 2 до 8, «корона» ЭО 2 класса зрелости – базофильными и ранними полихроматофильными эритробластами с числом клеток от 9 до 16. В ЭО 3 класса зрелости содержались от 17 до 32 полихроматофильных эритробластов, оксифильных нормобластов, а также ретикулоциты. «Корона» инволюцирующих островков (ЭОинв) была представлена поздними полихроматофильными эритробластами, оксифильными нормобластами и ретикулоцитами с числом ядродержащих клеток менее 16. К реконструирующимся островкам (ЭОрек) относили инволюцирующие ЭО, имеющие в составе «короны» молодые эритроидные клетки, способные к делению – проэритробласты и/или базофильные эритробласты, т.е. формирование данных островков являлось результатом дифференцировки присоединившейся к макрофагу инволюцирующего островка колониеобразующей единицы эритроцитарной (КОЕэ). Кроме того, в препаратах подсчитывали относительное количество (на 100 ЭО) свободных отдельно лежащих макрофагов и относительное

количество (на 100 ЭО) островков, «корона» которых была представлена одними ретикулоцитами.

Для качественной оценки эритропоэза и анализа темпа развития ЭО рассчитывали следующие показатели:

A1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку (число ЭО всех классов зрелости + ЭОрек);

A2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз в ЭО (ЭО1 + ЭОрек), при этом количество ЭО1 характеризовало эритропоэз *de novo*, число ЭОрек – эритропоэз *de repeto*;

A3 – показатель созревания эритробластов ((ЭО3 + ЭОинв.)/(ЭО1 + ЭО2 + ЭОрек));

A4 – показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (ЭОрек/ЭОинв) [39, 101].

### 2.2.2 – Гематологические методы

Оценка гематологических показателей периферического звена эритрона включала в себя: абсолютное количество эритроцитов (RBC), относительное количество ретикулоцитов (RTC), уровень гемоглобина (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC), ширину распределения эритроцитов в процентах (RDW) [42, 45, 124]. Определение вышеуказанных показателей проводили с помощью ветеринарного гематологического анализатора Эксиго (Vet Exigo 19, Швеция). Кровь для подсчета ретикулоцитов окрашивали готовым раствором красителя бриллиантового крезилового синего (ЗАО «ЭКОлаб», Россия). Подсчет ретикулоцитов проводили с помощью комплекса автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 софт (Россия), установленного в составе функций для анализа мазков на микроскопе Аксио лаб (AXIO Lab.A1, ZEISS, Германия).

Функциональное состояние мембран эритроцитов изучали с помощью методов осмотического и кислотного гемолиза. Осмотическую устойчивость эритроцитов определяли по методу Н.Л. Василевской в серии гипотонических растворов хлорида натрия: 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % [48]. В пробирку вносили 5 мл раствора хлорида натрия и 20 мкл исследуемой крови. Пробы центрифугировали 5 мин со скоростью 1500 об/мин. Степень гемолиза эритроцитов оценивали на спектрофотометре ПЭ-5400ВИ (Россия) при длине волны 540 нм против 0,9 % раствора NaCl при толщине слоя раствора 10 мм. Процент гемолиза эритроцитов (X) вычисляли при различных разведениях хлорида натрия по формуле:

$$X=(E0/E_{max})\times 100, \quad (2)$$

где E0 – экстинкция исследуемой пробы,

E<sub>max</sub> – экстинкция, соответствующая 100% гемолизу,

X – процент гемолиза.

По результатам осмотического гемолиза строили эритрограммы и определяли значения концентрации NaCl, при которой разрушалось 10 % (p10 - низкоустойчивые старые клетки), 50 % (p50 – среднеустойчивые зрелые эритроциты) и 90 % (p90 – высокоустойчивые молодые клетки) эритроцитов.

Определение кислотной резистентности проводили методом эритрограмм по И.И. Гительзону и И.А. Терскову, графически характеризующим последовательное вовлечение популяций эритроцитов различной стойкости в процесс гемолитической трансформации [48]. Вступление эритроцитов в процесс гемолиза представляет функциональную зависимость вида  $G = f(t)$ , где G – количество гемолизированных эритроцитов в %, то есть степень гемолиза; t – время в минутах. Принцип метода заключается в динамической фотометрической регистрации изменения оптической плотности взвеси эритроцитов в слабом растворе соляной кислоты (0,85 % HCl). Степень гемолиза эритроцитов оценивали на спектрофотометре ПЭ-5400ВИ (Россия) при длине волны 640 нм. По полученным значениям строились кислотные эритрограммы, отражающие состояние мембраны в исследуемые сроки. Анализ кинетики

кислотных эритрограмм проводили по следующим показателям: время начала, окончания и пика гемолиза, общая продолжительность гемолиза. Для сравнения соотношения популяций эритроцитов с разной устойчивостью по эритрограммам рассчитывались доли клеток, разрушающихся в интервалах: 0-1,5 мин. – популяция низкоустойчивых клеток; 1,5-3 мин. – популяция среднеустойчивых клеток; 3-4,5 мин. – популяция высокоустойчивых клеток; 4,5-7 мин – популяция клеток повышенной стойкости [47].

### **2.2.3 – Иммуноферментный метод**

Концентрацию эритропоэтина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ИФА-Эритропоэтин» фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на полуавтоматическом микропланшетном ридере-фотометре Инфинити (INFINITE F50 Tecan, Австрия) с помощью реагентов «Эритропоэтин-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия). Образцы сыворотки хранили в морозильной камере при температуре минус  $20 \pm 2^\circ \text{C}$ .

### **2.2.4 – Биохимический метод исследования**

Количественное определение содержания связанного железа в сыворотке крови колориметрическим феррозиновым методом проводили на полуавтоматическом фотометре Стат Факс (Stat Fax 1904+, USA) с помощью набора реагентов «Железо-Ф3-UTS» (ЗАО «Юнимед», Россия) [102].

### **2.2.5 – Морфологические методы**

Для морфологического исследования желудка, тонкой и толстой кишки, печени, легких и почек у контрольных и опытных групп крыс на 30, 60, 90 и 120 сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды брали

кусочки органов размером 0,5x0,5 см. Образцы фиксировали в забуференном растворе 10 % раствора формалина и после соответствующей гистологической проводки готовили срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином [52, 57, 58]. Всего было приготовлено 100 микропрепаратов. Гистоморфологическое исследование тканей проводили с помощью микроскопа Аксио лаб (AXIO Lab.A1, ZEISS, Германия) при увеличении объектива x40.

### **2.3 – Статистические методы исследования**

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы Statistica 10 (Stat Soft). Для каждого показателя рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m) результаты в работе представлены в виде (M±m). Поскольку полученные экспериментальные данные представляли собой выборки малого объема, для оценки различий между опытными и контрольными группами показателей применялись непараметрические методы статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса). В таблицах представлено следующее обозначение статистически значимых различий: «\*» -  $p < 0,05$  отмечены статистически значимые отличия по отношению к значениям контрольной группы; «■» -  $p < 0,05$  отмечены статистически значимые отличия значения опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения. Для выявления взаимосвязей между показателями центрального и периферического звеньев эритрона использовали метод парной корреляции Спирмена. Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3 – ИЗМЕНЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЗВЕНЕ ЭРИТРОНА У КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ

#### 3.1 – Количественный и качественный состав эритробластических островков у крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды

При 30-дневном введении медно-цинковой колчеданной руды общее (абсолютное) количество ЭО в костном мозге подопытных крыс достоверно не изменялось (таблица 5). Однако среди островков с эритроидными клетками разной степени дифференцировки отмечался достоверный прирост клеточных ассоциаций, состоящих только из макрофагов и ретикулоцитов.

**Таблица 5 – Общая характеристика эритропоэза в костном мозге крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 суток (1, 2 и 3 опытные группы)**

Исследуемые показатели ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы		
		Группа 1 (10 суток) (n=10)	Группа 2 (20 суток) (n=10)	Группа 3 (30 суток) (n=10)
Абсолютное количество ЭО	327,0 $\pm$ 20,4	381,0 $\pm$ 46,5	428,2 $\pm$ 44,5	362,5 $\pm$ 22,8
Количество свободных макрофагов	10,0 $\pm$ 1,6	39,1 $\pm$ 4,8* p=0,002	58,0 $\pm$ 8,7* p=0,008	44,7 $\pm$ 3,4* p=0,003
Количество ЭО с ретикулоцитарной «коронай»	2,5 $\pm$ 1,1	29,8 $\pm$ 5,0* p=0,003	35,6 $\pm$ 4,8* p=0,008	33,8 $\pm$ 3,5* p=0,003

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значению контрольной группы ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

На 10-е сутки число ЭО с ретикулоцитарной «коронай» увеличилось в 12 раз по сравнению с показателями контрольной группы, на 20-е сутки этот показатель в 14 раз превысил контрольное значение и на 30-е сутки – в 13 раз. Одновременно в костном мозге крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды, стало увеличиваться количество свободных

макрофагов, вообще не имевших эритроидную «корону». К 10-м суткам их число возросло в 4 раза, к 20-м суткам – в 6 раз, к 30-м суткам – почти в 14 раз.

К 60-м суткам введения медно-цинковой колчеданной руды абсолютное количество ЭО в костном мозге подопытных животных начало достоверно снижаться (*таблица 6*). При этом число ЭО с ретикулоцитарной «коронной» оставалось по-прежнему высоким: к 45-м суткам данный показатель превышал контрольное значение в 19 раз, к 60-м суткам - в 12 раз. Количество свободных макрофагов в костном мозге крыс опытных групп также значительно превышало контрольные показатели: на 45-е сутки эксперимента – в 4 раза, на 60-е сутки – в 2,7 раза.

**Таблица 6 – Общая характеристика эритропоэза в костном мозге крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 суток (4 и 5 опытные группы)**

Исследуемые показатели ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 4 (45 суток) (n=10)	Группа 5 (60 суток) (n=10)
Абсолютное количество ЭО	356,8±14,5	407,0±23,8	266,5±18,9*■ p=0,016 p4/5=0,004
Количество свободных макрофагов	11,6±2,4	46,0±4,3* p=0,008	31,7±2,7*■ p=0,007 p4/5=0,017
Количество ЭО с ретикулоцитарной «коронной»	2,1±1,3	39,8±3,0* p=0,008	26,1±2,3*■ p=0,004 p4/5=0,012

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия значения опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

На 75-е сутки воздействия введения медно-цинковой колчеданной руды в костном мозге животных наблюдалось увеличение абсолютного количества ЭО – их число возросло в 1,3 раза по сравнению с контрольным

значением, однако к 90-м суткам достоверных различий между указанными показателями выявлено не было (таблица 7).

**Таблица 7 – Общая характеристика эритропоэза в костном мозге крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 суток (6 и 7 опытные группы)**

Исследуемые показатели ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 6 (75 суток) (n=10)	Группа 7 (90 суток) (n=10)
Абсолютное количество ЭО	323,4 $\pm$ 20,1	437,0 $\pm$ 30,1* p=0,022	361,6 $\pm$ 10,8■ p6/7=0,049
Количество свободных макрофагов	6,4 $\pm$ 1,4	54,0 $\pm$ 7,0* p=0,008	27,2 $\pm$ 2,5*■ p=0,003 p6/7=0,004
Количество ЭО с ретикулоцитарной «короней»	1,2 $\pm$ 0,7	48,3 $\pm$ 10,7* p=0,008	19,8 $\pm$ 1,6*■ p=0,003 p6/7=0,015

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

Обнаруженный на 75-е сутки прирост общего числа ЭО произошел из-за существенного увеличения в костном мозге количества островков, содержащих в своей «короне» только ретикулоцитарные клетки: число таких ЭО на 75-е сутки эксперимента в 40 раз превышало контрольные значения, а на 90-е сутки – только в 16,5 раз. При подсчете числа свободных макрофагов костного мозга в эти сроки наблюдения была обнаружена сходная динамика: к 75-м суткам их количество в 8 раз превышало контрольные показатели, к 90-м суткам – в 4 раза.

К 90-м суткам введения животным медно-цинковой колчеданной руды общее количество ЭО в их костном мозге вновь стало достоверно уменьшаться (таблица 8) – также, как это было зарегистрировано на 60-е сутки эксперимента (таблица 6). К 105-му дню абсолютное число ЭО было меньше контрольных показателей в 1,3 раза, на 120-е сутки – в 1,4 раза. Одновременно начало изменяться и число ЭО с ретикулоцитарной

«коронной»: если на 105-е сутки их количество в 9 раз превышало контрольное значение, то на 120-е сутки – только в 5 раз. Количество свободных макрофагов в костном мозге подопытных животных по-прежнему оставалось высоким: эти показатели превышали контрольные значения в 4 и 2,6 раза на 105-е и 120-е сутки соответственно.

**Таблица 8 – Общая характеристика эритропоза в костном мозге крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 суток (8 и 9 опытные группы)**

Исследуемые показатели ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 8 (105 суток) (n=10)	Группа 9 (120 суток) (n=10)
Абсолютное количество ЭО	368,0 $\pm$ 6,1	290,7 $\pm$ 21,7* p=0,010	254,8 $\pm$ 22,0* p=0,008
Количество свободных макрофагов	6,7 $\pm$ 0,8	26,0 $\pm$ 1,8* p=0,008	17,6 $\pm$ 1,2*■ p=0,008 p8/9=0,020
Количество ЭО с ретикулоцитарной «коронной»	2,2 $\pm$ 0,9	20,4 $\pm$ 1,9* p=0,008	11,5 $\pm$ 1,9*■ p=0,008 p8/9=0,013

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

При оценке качественного состава ЭО костного мозга было обнаружено, что даже 10-дневная интоксикация элементами медно-цинковой колчеданной руды привела к полному прекращению процесса комплексации КОЕэ с макрофагами и такое состояние продолжалось на протяжении 60-и суток (таблицы 9, 10). В костном мозге подопытных животных ЭО 1 класса зрелости не обнаруживались, а ЭО 2 класса зрелости были единичными случайными находками. Очевидно, что в этот период эритропоз у животных поддерживался исключительно за счет процесса реконструкции в ЭО: вплоть до 60-х суток эксперимента число ЭОрек не отличалось от контрольных значений.

**Таблица 9 – Качественная характеристика ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 суток (1, 2 и 3 опытные группы)**

Исследуемые показатели ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы		
		Группа 1 (10 суток) (n=10)	Группа 2 (20 суток) (n=10)	Группа 3 (30 суток) (n=10)
ЭО 1	18,1 $\pm$ 2,9	0	0	0
ЭО 2	29,1 $\pm$ 3,1	1,0 $\pm$ 0,7* p=0,001	0	2,1 $\pm$ 0,9* p=0,003
ЭО 3	93,8 $\pm$ 4,3	117,1 $\pm$ 18,5	100,2 $\pm$ 9,8	70,4 $\pm$ 6,1*■ p=0,019 p2/3=0,019
ЭО инв	127,8 $\pm$ 7,6	185,9 $\pm$ 19,9	271,4 $\pm$ 28,8* p=0,008	250,6 $\pm$ 15,0*■ p=0,003 p1/3=0,026
ЭО рек	58,4 $\pm$ 5,6	77,0 $\pm$ 9,8	56,6 $\pm$ 7,2	39,4 $\pm$ 2,7*■Δ p=0,017 p1/3=0,004 p2/3=0,030

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); Δ - статистически значимые отличия показателя группы 3 от аналогичного показателя, зарегистрированного в группе 1 ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

Одновременно с прекращением эритропоза *de novo* в костном мозге крыс, получавших медно-цинковую колчеданную руду, стало уменьшаться количество зрелых ЭО 3 класса, поскольку их пул не пополнялся за счет новообразования островков, как это происходит в физиологических условиях. Число ЭО3 на 30-е сутки стало в 1,4 раза меньше, чем на 20-е сутки, а по сравнению с контрольным значением оно снизилось в 1,3 раза. Фактически большая часть ЭО у подопытных животных была представлена инволюцирующими островками, «корона» которых состояла из эритроидных клеток, не способных к делению. Количество ЭОинв превышало контрольные значения на 20-е сутки в 2,1 раза, на 30-е сутки – в 2,0 раза.

К 45-м и 60-м суткам число ЭО3 уменьшилось в 1,6 раза и 2,4 раза соответственно по сравнению с контрольными значениями (таблица 10). По

сравнению с контрольными значениями, количество ЭОинв в группе 4 увеличилось в 2 раза, в группе 5 – в 1,4 раза, однако по сравнению с 45-ми сутками, на 60-е сутки число ЭОинв стало достоверно меньше в 1,4 раза. В группе животных, получавших руду в течение 60 дней, наряду с отсутствием ЭО1 и ЭО2, снизилось и число ЭОрек – в 1,5 раза по сравнению с показателями контрольной группы.

**Таблица 10 – Качественная характеристика ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 суток (4 и 5 опытные группы)**

Исследуемые показатели (x10 <sup>3</sup> /бедр. кость)	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 4 (45 суток) (n=10)	Группа 5 (60 суток) (n=10)
ЭО 1	18,0±2,9	0	0
ЭО 2	28,1±3,5	1,6±0,9*	0
ЭО 3	119,0±6,2	72,5±8,4* p=0,023	39,2±5,1*■ p=0,004 p4/5=0,012
ЭО инв	136,6±8,4	274,0±14,4* p=0,008	190,9±12,9*■ p=0,023 p4/5=0,008
ЭО рек	55,1±5,2	58,9±3,7	36,3±3,4*■ p=0,023 p4/5=0,002

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

К 75-м суткам введения медно-цинковой колчеданной руды в костном мозге подопытных животных стали появляться единичные ЭО1 и ЭО2 классов зрелости, а число ЭО 3 класса зрелости не отличалось от контрольных значений. Количество ЭОинв и ЭОрек статистически значимо возросло в 1,9 раза и в 1,5 раза соответственно по сравнению с контролем (таблица 11).

**Таблица 11 – Качественная характеристика ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 суток (6 и 7 опытные группы)**

Исследуемые показатели ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	Контрольная группа (n=10)	Опытная группа	
		Группа 6 (75 суток) (n=10)	Группа 7 (90 суток) (n=10)
ЭО 1	15,9 $\pm$ 2,1	1,2 $\pm$ 0,8* p=0,008	3,3 $\pm$ 0,9* p=0,003
ЭО 2	23,7 $\pm$ 2,5	3,7 $\pm$ 2,3* p=0,008	6,8 $\pm$ 1,9* p=0,005
ЭО 3	97,5 $\pm$ 6,2	92,4 $\pm$ 6,1	93,1 $\pm$ 4,1
ЭО инв	143,1 $\pm$ 13,1	276,8 $\pm$ 32,3* p=0,008	212,3 $\pm$ 11,9* p=0,008
ЭО рек	43,2 $\pm$ 3,7	63,0 $\pm$ 3,9* p=0,022	46,2 $\pm$ 3,9■ p6/7=0,016

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

На 90-е сутки эксперимента среди ЭО костного мозга по-прежнему встречались лишь единичные ЭО1 и ЭО2 классов зрелости, а количество ЭО3 и ЭОрек соответствовало показателям контрольной группы. Количество инволюцирующих островков возросло в 1,5 раза по сравнению с контролем.

Морфологический анализ качественного состава ЭО костного мозга крыс, получавших руду в течение 105 дней, показал, что в этой группе, как и в предыдущей (90 суток), ЭО 1 и 2 классов зрелости встречались в небольшом количестве (*таблица 12*). Число ЭО 3 класса зрелости статистически значимо уменьшилось в 1,5 раза, количество ЭОрек уменьшилось в 1,7 раза по сравнению с данными контрольной группы. При этом количество ЭОинв достоверно увеличилось в 1,3 раза по сравнению с контролем. К концу эксперимента (120 суток) количество молодых вновь образованных островков (ЭО1 и ЭО2) было в 5,9 раз и в 2,7 раз ниже по сравнению с контрольными значениями, количество ЭОрек было меньше в

1,5 раза. Число зрелых островков 3 класса было меньше, чем у контрольных животных, в 1,7 раза.

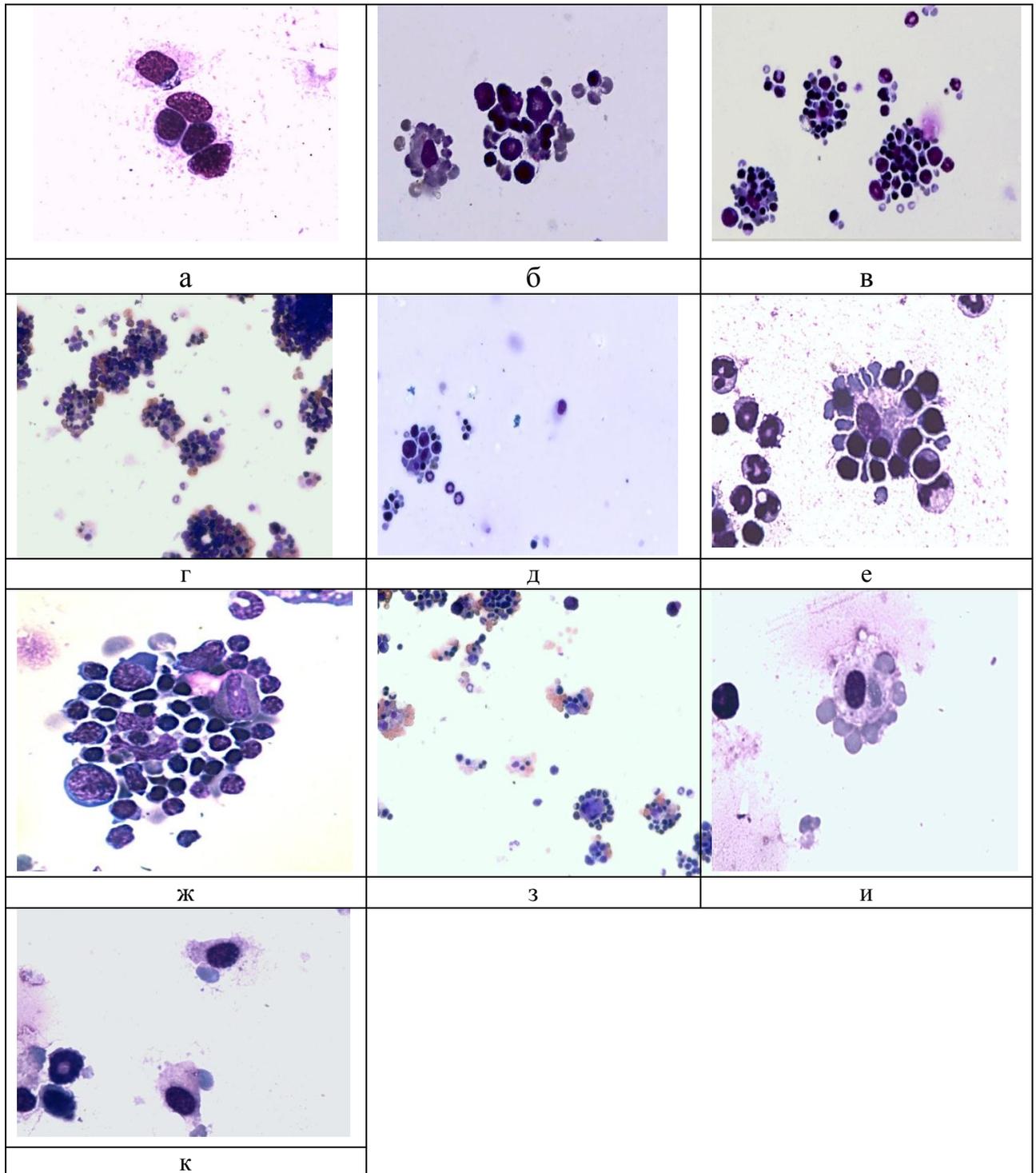
**Таблица 12 – Качественная характеристика ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 суток (8 и 9 опытные группы)**

Исследуемые показатели (x10 <sup>3</sup> /бедр. кость)	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 8 (105 суток) (n=10)	Группа 9 (120 суток) (n=10)
ЭО 1	23,6±1,9	0,9±0,6* p=0,008	4,0±1,0*■ p=0,008 p8/9=0,045
ЭО 2	33,1±0,9	5,4±1,1* p=0,008	12,1±2,1*■ p=0,008 p8/9=0,013
ЭО 3	119,4±5,2	80,8±7,2* p=0,008	72,2±6,5* p=0,008
ЭО инв	132,4±3,1	167,8±6,2* p=0,012	126,0±12,1■ p8/9=0,045
ЭО рек	59,5±3,3	35,6±2,6* p=0,008	40,5±3,5* p=0,014

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

Таким образом, через четыре месяца хронической интоксикации крыс медно-цинковой колчеданной рудой из всех ЭО только число инволюцирующих достигло уровня контрольных значений.

Ниже представлены микрофотографии эритробластических островков различных классов зрелости контрольной и опытной группы, выполненные с помощью комплекса автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 софт (Россия), установленного в составе функций для анализа мазков на микроскопе Аксио лаб (AXIO Lab. A1, ZEISS, Германия) (рисунки 3).



**Рисунок 3 – Препараты костного мозга крысы**

*Примечание:* а - Эритропоз де novo. ЭО 1 класса зрелости (в центре) и свободный макрофаг (сверху), (контроль); б - ЭОинв с одними ретикулоцитами (слева), ЭОрек (справа), (контроль); в - два ЭОинв (слева и в центре) и ЭОрек (справа), (контроль); г - общий вид ЭО, островки многоклеточные, много ЭО 3 класса, ЭОинв и ЭОрек (10 суток введения руды); д - ЭОрек (слева) и свободный макрофаг (в центре), (20 суток введения руды); е - ЭОинв (30 суток введения руды); ж - Задержка созревания эритробластов в ЭО. (45 суток введения руды); з - общий вид ЭО, преимущественно ЭОинв, ЭО 3 класса встречаются редко, (60 суток введения руды); и - ЭОинв с одними ретикулоцитами. (75 суток введения руды); к - полное созревание эритроидных клеток в ЭО, «раздевшиеся» макрофаги, ретикулоциты которых ушли в кровяное русло. (120 суток введения руды). Окраска по Паппенгейму 1% красителем Гимза. Увеличение x900.

Углубленный анализ состояния эритропоэза в группах животных, получавших медно-цинковую колчеданную руду, выявил ряд изменений функциональных показателей. Общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку (А1), не отличалось от контрольных значений на протяжении 45 суток (таблицы 13, 14).

**Таблица 13 – Функциональные показатели активности эритропоэза в ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 сут (1, 2 и 3 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы		
		Группа 1 (10 суток) (n=10)	Группа 2 (20 суток) (n=10)	Группа 3 (30 суток) (n=10)
А1 (x10 <sup>3</sup> /бедр. кость)	385,4±24,7	458,0±55,7	484,7±51,2	401,9±25,1
А2 (x10 <sup>3</sup> /бедр. кость)	76,4±7,9	77,0±9,8	56,6±7,2	39,4±2,7*■Δ p=0,003 p1/3=0,004 p2/3=0,030
А3 (отн. ед.)	2,2±0,1	4,0±0,3* p=0,003	6,7±0,5*■ p=0,008 p1/2=0,004	7,9±0,4*Δ p=0,003 p1/3=0,0003
А4 (отн. ед.)	0,5±0,01	0,4±0,01	0,2±0,01*■ p=0,008 p1/2=0,005	0,16±0,01*■Δ p=0,003 p1/3=0,0003 p2/3=0,011

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы (p<0,05); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения (p<0,05); Δ - статистически значимые отличия показателя группы 3 от аналогичного показателя, зарегистрированного в группе 1 (p<0,05); результаты представлены в виде (M±m).

Показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз (А2) имел тенденцию к снижению с первых дней интоксикации рудой, а к 30-м суткам статистически значимо снизился в 1,9 раза по сравнению с контролем. Показатель созревания ЭО (А3), напротив, у подопытных животных по сравнению с контрольными крысами заметно увеличился: на 10-е сутки он

превышал контрольный уровень в 2 раза, на 20-е сутки – в 3 раза, на 30-е сутки – в 3,7 раза.

На 45-е сутки введения медно-цинковой колчеданной руды статистически значимые изменения наблюдались у показателей А3 и А4 (таблица 14). Так, показатель А3 возрос в 2 раза, а показатель А4, наоборот, снизился в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 14 – Функциональные показатели активности эритропоэза в ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 суток (4 и 5 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 4 (45 суток) (n=10)	Группа 5 (60 суток) (n=10)
А1 ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	412,0 $\pm$ 18,1	466,0 $\pm$ 27,2	302,8 $\pm$ 22,2*■ p=0,016 p4/5=0,004
А2 ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	73,1 $\pm$ 8,1	59,0 $\pm$ 3,7	36,3 $\pm$ 3,4*■ p=0,004 p=4/5=0,002
А3 (отн. ед.)	2,7 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,2* p=0,008	6,5 $\pm$ 0,3* p=0,004
А4 (отн. ед.)	0,4 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,0*1 p=0,008	0,2 $\pm$ 0,01* p=0,004

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

На 60-е сутки эксперимента все показатели статистически значимо изменились по отношению к контрольным значениям, а именно, показатели А1 и А2 статистически значимо уменьшились в 1,4 раза и в 2,1 раза соответственно, показатель А3 увеличился в 2,4 раза, показатель А4 уменьшился в 2 раза. К 75 дню интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой показатель А1 увеличился в 1,4 раза (таблица 15).

Динамика изменения показателей А3 и А4 сохранилась на уровне предыдущих сроков наблюдения, показатель А3 увеличился в 1,8 раза, а

показатель А4 уменьшился в 1,5 раза по сравнению с контролем. На 90-е сутки у подопытных животных общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку (А1), и интенсивность вовлечения КОЕэ в эритропоэз (А2) статистически значимо не отличались от контрольных значений, а динамика показателей А3 и А4 была аналогичной динамике данных показателей, зарегистрированных на 75-е сутки эксперимента.

**Таблица 15 – Функциональные показатели активности эритропоэза в ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 суток (6 и 7 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 6 (75 суток) (n=10)	Группа 7 (90 суток) (n=10)
А1 ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	366,6 $\pm$ 22,5	500,0 $\pm$ 33,2* p=0,022	407,7 $\pm$ 17,9■ p6/7=0,029
А2 ( $\times 10^3$ /бедр. кость)	59,1 $\pm$ 5,4	64,2 $\pm$ 3,3	49,4 $\pm$ 4,6
А3 (отн. ед.)	3,0 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 0,4* p=0,008	5,9 $\pm$ 0,6* p=0,006
А4 (отн. ед.)	0,3 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,01* p=0,045	0,2 $\pm$ 0,01* p=0,045

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

На 105-е сутки введения медно-цинковой колчеданной руды наблюдались следующие статистически значимые изменения: показатели А1, А2 и А4 были достоверно ниже контрольного уровня в 1,3 раза, в 2,3 раза и в 2,5 раза соответственно, а показатель А3 – достоверно выше в 2,7 раза (таблица 16). К концу эксперимента (120 дней) все функциональные показатели активности эритропоэза в костном мозге статистически значимо отличались от показателей контрольной группы: показатели А1, А2 и А4

были меньше в 1,4 раза, в 1,9 раза и в 1,7 раза соответственно, а показатель А3 – выше в 1,6 раза.

**Таблица 16 – Функциональные показатели активности эритропоэза в ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 суток (8 и 9 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 8 (105 суток) (n=10)	Группа 9 (120 суток) (n=10)
A1 (x10 <sup>3</sup> /бедр. кость)	427,5±6,6	326,3±23,9* p=0,008	295,4±25,5* p=0,008
A2 (x10 <sup>3</sup> /бедр. кость)	83,1±2,6	36,6±2,8* p=0,008	44,6±3,4* p=0,008
A3 (отн. ед.)	2,2±0,1	5,9±0,3* p=0,008	3,5±0,2*■ p=0,008 p8/9=0,005
A4 (отн. ед.)	0,5±0,03	0,2±0,01* p=0,008	0,3±0,01*■ p=0,036 p8/9=0,006

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы (p<0,05); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения (p<0,05); результаты представлены в виде (M±m).

### **3.2 – Содержание эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды**

На 10-е сутки введения медно-цинковой колчеданной руды содержание эритропоэтина в сыворотке крови подопытных крыс достоверно уменьшилось в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой (*таблица 17*). На 20-е сутки эксперимента данный показатель статистически значимо увеличился в 1,6 раза по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. На 30-е сутки содержание сывороточного эритропоэтина вновь снизилось (в 1,6 раза по сравнению с аналогичным показателем группы 2 и в 1,3 раза по сравнению с контролем). Количество связанного железа в сыворотке крови крыс при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой снижалось: к 10-м суткам в 1,2 раза, на 20-е и 30-е сутки этот показатель был меньше контрольного в 1,6 раза.

**Таблица 17 – Содержание эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 суток (1, 2 и 3 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы		
		Группа 1 (10 суток) (n=10)	Группа 2 (20 суток) (n=10)	Группа 3 (30 суток) (n=10)
Эритропоэтин (мМЕ/мл)	2,4±0,1	1,8±0,1* p=0,045	2,8±0,2■ p1/2=0,046	1,8±0,2*■ p=0,045 p2/3=0,046
Связанное железо (мкмоль/л)	45,3±3,1	37,4±2,1* p=0,046	28,1±1,4*■ p=0,041 p1/2=0,001	27,6±1,1*Δ p=0,045 p1/3=0,002

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); Δ - статистически значимые отличия показателя группы 3 от аналогичного показателя, зарегистрированного в группе 1 ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

На 45-е сутки эксперимента количество сывороточного эритропоэтина было в 1,7 раза меньше контрольного значения, но на 60-е сутки наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя: по сравнению с предыдущим сроком наблюдения он увеличился в 1,5 раза, хотя достоверно не отличался от контроля (*таблица 18*). Количество сывороточного железа в эти сроки исследования оставалось достоверно ниже контрольного уровня.

**Таблица 18 – Содержание эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 суток (4 и 5 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 4 (45 суток) (n=10)	Группа 5 (60 суток) (n=10)
Эритропоэтин (мМЕ/мл)	2,6±0,5	1,5±0,1* p=0,016	2,3±0,2■ p4/5=0,046
Связанное железо (мкмоль/л)	45,5±3,7	31,1±1,1* p=0,003	32,2±0,8* p=0,003

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ), ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

Анализ содержания эритропоэтина в сыворотке экспериментальных животных через 75 и 90 суток от начала введения медно-цинковой колчеданной руды не выявил статистически значимых отличий от контрольных показателей, хотя тенденция к снижению количества этого гормона в крови сохранилась (*таблица 19*). Количество связанного железа в сыворотке крови на 75-е и 90-е сутки эксперимента было достоверно меньше показателей контрольной группы в 1,4 и в 1,5 раза соответственно.

**Таблица 19 – Содержание эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 суток (6 и 7 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 6 (75 суток) (n=10)	Группа 7 (90 суток) (n=10)
Эритропоэтин (мМЕ/мл)	2,8±0,3	2,1±0,1	2,0±0,2
Связанное железо (мкмоль/л)	46,0±3,1	31,9±1,7* p=0,011	31,5±1,3* p=0,005

*Примечание:* \* статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

На 105-е и 120-е сутки хронического введения медно-цинковой колчеданной руды наблюдалось достоверное уменьшение содержания сывороточного эритропоэтина в 1,7 раза и в 2,3 раза соответственно по сравнению с показателями контрольной группы (*таблица 20*).

**Таблица 20 – Содержание эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 суток (8 и 9 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 8 (105 суток) (n=10)	Группа 9 (120 суток) (n=10)
Эритропоэтин (мМЕ/мл)	2,7±0,2	1,6±0,2* p=0,012	1,2±0,1* p=0,001
Связанное железо (мкмоль/л)	46,2±1,4	31,0±1,9* p=0,003	28,4±1,3* p=0,001

*Примечание:* \* статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

Количество сывороточного связанного железа у этих животных было достоверно ниже контрольных значений в 1,5 раза и в 1,6 раза соответственно.

### Резюме по 3-й главе

Изучение количественного и качественного состава ЭО костного мозга – клеточных ассоциаций, состоящих из центрально расположенного макрофага с «коронной» эритроидных клеток разной степени зрелости, позволило нам изучить особенности взаимодействия между клетками двух гемопоэтических линий и охарактеризовать результаты токсического влияния медно-цинковой колчеданной руды на эритропоэз [101, 116, 117]. Посредством морфологического анализа разных классов ЭО мы смогли косвенно оценить количество колониеобразующих единиц эритроцитарных (КОЕэ), вступивших в дифференцировку, охарактеризовали синхронность волн амплификации, а также скорость дифференцировки и созревания эритроидных клеток в ЭО.

При детальном анализе распределения ЭО по классам зрелости было установлено, что уже с 10-х суток интоксикации организма животных медно-цинковой колчеданной рудой прекратилось образование ЭО 1 класса зрелости (эритропоэз *de novo*), то есть практически был остановлен процесс первичного присоединения КОЕэ к свободным костномозговым макрофагам. Об этом же свидетельствует значительный рост числа свободных (резидентных) макрофагов, который отмечался на всем протяжении эксперимента – с 10-х по 120-е сутки. Эритропоэз в костном мозге животных, получавших медно-цинковую колчеданную руду, поддерживался исключительно за счет реконструкции (эритропоэз *de repeto*), т.е. новые ЭО формировались только на основе костномозговых макрофагов, уже имевших эритроидную «корону» (ЭОрек), хотя и этот процесс периодически тормозился.

С увеличением сроков интоксикации неуклонно снижалось количество зрелых ЭО 3 класса, что вполне объяснимо, поскольку у подопытных животных их пул не пополнялся за счет молодых, вновь образованных островков (ЭО 1 и 2 классов зрелости), так как это происходит при физиологическом эритропоэзе [40, 93, 95, 100, 160, 170]. Очевидно, что в костном мозге животных, подвергавшихся хроническому воздействию предельно допустимых концентраций тяжелых элементов природной руды, преобладали инволюцирующие островки: их количество превышало контрольные значения в 1,5-2,1 раза. Доля инволюцирующих ЭО при физиологическом эритропоэзе обычно не превышает 40 % от общего количества ЭО всех классов зрелости, а в нашем эксперименте в опытных группах животных доля ЭОинв достигала 72 % [95, 96]. Поскольку «корона» ЭОинв состоит преимущественно из оксифильных эритробластов и ретикулоцитов, это означает, что хроническое введение в организм минеральных компонентов медно-цинковой колчеданной руды замедляло процесс созревания эритроидных клеток на этапе «оксифильные эритробласты – ретикулоциты». О замедлении созревания эритроидных клеток на последних этапах свидетельствовало и существенное увеличение в костном мозге числа ЭО с исключительно ретикулоцитарной «коронай».

Наши предположения о негативном характере влияния солей тяжелых металлов на эритроидную ткань нашли свое подтверждение при анализе расчетных показателей активности эритропоэза. При хронической интоксикации рудой наблюдалось снижение интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз. Рост показателя созревания эритробластов у подопытных животных в сравнении с контрольными крысами подтверждает одну из особенностей токсического действия медно-цинковой колчеданной руды – замедление процесса созревания эритроидных клеток в костном мозге животных [182, 184, 189]. Показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз под влиянием компонентов природной руды был снижен на протяжении всего эксперимента, что свидетельствует об отсутствии

выраженной компенсаторной реакции эритрона на хроническую интоксикацию [53, 54, 95, 119].

Динамика количества сывороточного эритропоэтина, в целом, имела негативный характер – содержание гормона было снижено у крыс, подвергшихся хроническому воздействию руды. Мы полагаем, что это явилось следствием токсического действия солей тяжелых металлов на перитубулярные клетки почек, которые не могли продуцировать то количество эритропоэтина, которое смогло бы обеспечить полноценное развитие эритроидных клеток в костном мозге [43, 68, 70, 112]. Как было отмечено в главе 5 данного исследования, хроническая интоксикация экспериментальных животных медно-цинковой колчеданной рудой привела к развитию выраженного тубуло-интерстициального нефрита и тубулопатии с признаками хронического пиелонефрита. В ходе работы нами было установлено, что угнетение эритропоэза могло быть связано и с нарушением обмена железа в организме животных, получавших медно-цинковую колчеданную руду [110, 122, 126, 127, 144, 148, 152, 156, 161].

### **Список работ, опубликованных по результатам 3-й главы**

*Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:*

1. Зиякаева, К.Р. Состояние эритрона у крыс при интоксикации у крыс при интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой / К.Р. Зиякаева, А.Ф. Каюмова // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2019. Т. 106, № 6. С. 780-789. <https://doi:10.1134/S0869813919060128>. Текст - электронный (ИФ РИНЦ - 0,62)

2. Отдаленные последствия эритропоэза в эритробластических островках костного мозга крыс после воздействия полихлорированных бифенилов в дозе 1/20 LD50 / А.Ф. Каюмова, И.Р. Габдулхакова, К.Р. Зиякаева, А.В. Богданова // Вятский медицинский вестник. 2017. № 1 (53). С. 33-38. (ИФ РИНЦ - 0,2).

*Публикации в международной реферативной базе данных Scopus*

3. Ziyakaeva, K.R. Changes in erythron of experimental rats under influence of pyrite ore / K.R. Ziyakaeva, A.F. Kayumova // IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. Biological Technologies in Agriculture: from Molecules to Ecosystems. 2020. V. 421, 052026. P.1-6. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/421/5/052026>. Текст электронный (Scopus).

*Публикации в других изданиях*

4. Зиякаева, К.Р. Воздействие медно-цинковой колчеданной руды на эритроциты / К.Р. Зиякаева, А.Ф. Каюмова // Биосфера и человек: материалы международной научной конференции (24-25 октября 2019 г.). Майкоп, 2019. С. 259-261. (РИНЦ).

5. Исследование механизмов развития анемии при воздействии полихлорированных бифенилов / Р.Р. Каримов, И.Р. Габдулхакова, А.Р. Шамратова, М.Я. Фазлыхметова, К.Р. Зиякаева, О.В. Самоходова, А.Ф. Каюмова // Современные проблемы системной регуляции физиологических функций: материалы 4 международной междисциплинарной конференции (17-18 сентября 2015 г.). Москва, 2015. С. 298-300.

## ГЛАВА 4 – СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ЗВЕНА ЭРИТРОНА У КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ

### 4.1 – Количественные, качественные и корпускулярные характеристики эритроцитов под воздействием медно-цинковой колчеданной руды

В таблице 21 приведены показатели периферической крови контрольной и опытных групп крыс. В первой группе при 10-дневном введении медно-цинковой колчеданной руды наблюдалось незначительное снижение общего содержания эритроцитов. Статистически значимое снижение общего содержания гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах ( $p < 0,05$ ) наблюдалось на фоне двукратного увеличения содержания ретикулоцитов ( $p < 0,05$ ). Во второй группе крыс введение руды в течение 20-ти дней сопровождалось статистически значимым изменением только при сравнении с предыдущим сроком (10-е сутки) опыта: общее содержание гемоглобина и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах повысились, а количество ретикулоцитов, наоборот, уменьшилось ( $p < 0,05$ ). В третьей группе на фоне 30-дневного введения медно-цинковой колчеданной руды наблюдалось увеличение среднего объема эритроцитов ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения средней концентрации гемоглобина в эритроцитах ( $p < 0,05$ ), количество ретикулоцитов увеличилось по сравнению с контролем в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). При сравнении показателей периферического звена 3-ей группы крыс с 1-ой и 2-ой опытными группами крыс, можно отметить снижение всех индексов красной крови ( $p < 0,05$ ). Таким образом, введение медно-цинковой колчеданной руды в организм крысы в течение 30 дней привело к статистически значимому снижению общего количества эритроцитов, всех

эритроцитарных индексов и увеличению количества ретикулоцитов в периферической крови экспериментальных животных.

**Таблица 21 – Показатели периферического звена эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 суток (1, 2 и 3 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы		
		Группа 1 (10 суток) (n=10)	Группа 2 (20 суток) (n=10)	Группа 3 (30 суток) (n=10)
Общее содержание эритроцитов, ( $\times 10^{12}/л$ )	7,7 $\pm$ 0,1	7,2 $\pm$ 0,1	7,3 $\pm$ 0,2	6,3 $\pm$ 0,3*■Δ p=0,003 p1/3=0,018 p2/3=0,00
Гематокрит, (%)	38,9 $\pm$ 0,8	37,3 $\pm$ 0,6	36,5 $\pm$ 1,2	33,6 $\pm$ 1,2*■Δ p=0,009 p1/3=0,043 p2/3=0,01
Общее содержание гемоглобина, (г/л)	142,3 $\pm$ 2,6	131,3 $\pm$ 1,7* p=0,005	135,2 $\pm$ 8,1■ p1/2=0,015	120,7 $\pm$ 3,2*■Δ p=0,001 p1/3=0,024 p2/3=0,004
Средний объем эритроцитов, (фл)	50,6 $\pm$ 0,2	51,6 $\pm$ 0,4	50,4 $\pm$ 0,6	53,1 $\pm$ 0,7*■ p=0,004 p2/3=0,020
Ширина распределения эритроцитов, (%)	22,1 $\pm$ 0,2	23,8 $\pm$ 0,6* p=0,016	22,1 $\pm$ 0,4	21,6 $\pm$ 0,2
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, (г/л)	366,2 $\pm$ 1,7	352,7 $\pm$ 3,1* p=0,006	370,7 $\pm$ 1,4■ p1/2=0,002	355,3 $\pm$ 1,1* p=0,002
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, (пг)	18,5 $\pm$ 0,1	18,2 $\pm$ 0,1* p=0,016	18,7 $\pm$ 0,2	18,6 $\pm$ 0,3
Общее содержание ретикулоцитов ( $\times 10^9/л$ )	1,5 $\pm$ 0,1	2,8 $\pm$ 0,3* p=0,002	1,6 $\pm$ 0,1■ p1/2=0,003	2,2 $\pm$ 0,2*■ p=0,005 p2/3=0,012

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); Δ - статистически значимые отличия показателя группы 3 от аналогичного показателя, зарегистрированного в группе 1 ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

В таблице 22 представлены показатели периферической крови 4 и 5 опытных групп крыс в сравнении с контрольной группой. На 45-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое снижение в 1,2 раза общего количества эритроцитов, гематокрита и общего содержания гемоглобина; ширина распределения эритроцитов уменьшилась, средняя концентрация гемоглобина в клетке снизилась, но средний объем эритроцита увеличился по сравнению с показателями контрольной группы. Изменение этих показателей происходило на фоне увеличения уровня ретикулоцитов в 1,4 раза по сравнению с контролем.

**Таблица 22 – Показатели периферического звена эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 суток (4 и 5 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 4 (45 суток) (n=10)	Группа 5 (60 суток) (n=10)
Общее содержание эритроцитов, ( $\times 10^{12}/л$ )	7,9 $\pm$ 0,1	6,8 $\pm$ 0,2* p=0,042	6,9 $\pm$ 0,2* p=0,042
Гематокрит, (%)	40,3 $\pm$ 0,7	35,4 $\pm$ 1,7* p=0,013	39,3 $\pm$ 2,4
Общее содержание гемоглобина, (г/л)	146,7 $\pm$ 2,1	126,1 $\pm$ 3,5* p=0,014	133,2 $\pm$ 3,8* p=0,043
Средний объем эритроцитов, (фл)	50,7 $\pm$ 0,2	52,2 $\pm$ 0,6* p=0,011	56,4 $\pm$ 1,3*■ p=0,003 p4/5=0,020
Ширина распределения эритроцитов, (%)	22,4 $\pm$ 0,2	21,4 $\pm$ 0,3* p=0,045	21,1 $\pm$ 0,1* p=0,003
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, (г/л)	364,6 $\pm$ 2,1	356,1 $\pm$ 1,2* p=0,012	348,1 $\pm$ 0,9*■ p=0,006 p4/5=0,008
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, (пг)	18,5 $\pm$ 0,1	18,6 $\pm$ 0,3	19,8 $\pm$ 0,4* p=0,015
Общее содержание ретикулоцитов ( $\times 10^9/л$ )	1,5 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1* p=0,003	2,7 $\pm$ 0,2*■ p=0,0008 p4/5=0,014

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия значения опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

В пятой группе статистически значимо возростал средний объем эритроцитов по сравнению с контрольной группой и с 4-й опытной группой. В данной группе животных на фоне двухмесячного введения медно-цинковой колчеданной руды наблюдалось уменьшение ширины распределения эритроцитов, снижение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах и увеличение количества ретикулоцитов в 1,8 раза по сравнению с показателем контрольной группы, и в 1,3 раза в сравнении с четвертой опытной группой.

Экспериментальные животные шестой опытной группы получали медно-цинковую колчеданную руду в течение 75 дней (таблица 23).

**Таблица 23 – Показатели периферического звена эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 суток (6 и 7 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 6 (75 суток) (n=10)	Группа 7 (90 суток) (n=10)
Общее содержание эритроцитов, ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	7,2 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,4	6,6 $\pm$ 0,2* p=0,011
Гематокрит, (%)	38,6 $\pm$ 0,4	38,9 $\pm$ 2,1	37,0 $\pm$ 0,9
Общее содержание гемоглобина, (г/л)	140,7 $\pm$ 1,6	136,61 $\pm$ 7,2	133,6 $\pm$ 2,5* p=0,041
Средний объем эритроцитов, (фл)	53,7 $\pm$ 1,1	55,0 $\pm$ 0,9	55,9 $\pm$ 0,3* p=0,043
Ширина распределения эритроцитов, (%)	22,2 $\pm$ 0,4	22,1 $\pm$ 0,1	22,2 $\pm$ 0,1
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, (г/л)	365,4 $\pm$ 2,1	351,1 $\pm$ 1,8* p=0,001	361,6 $\pm$ 0,1■ p6/7=0,002
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, (пг)	19,6 $\pm$ 0,3	19,3 $\pm$ 0,3	20,2 $\pm$ 0,2■ p6/7=0,009
Общее содержание ретикулоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,4 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,1* p=0,0006	1,6 $\pm$ 0,2■ p6/7=0,001

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

В данной группе определялось низкое значение средней концентрации гемоглобина в клетке ( $p < 0,05$ ) и увеличенное в 1,9 раза количество ретикулоцитов по сравнению с контрольной группой. На 90-е сутки опыта наблюдалось статистически значимое уменьшение общего количества эритроцитов и гемоглобина, но средний объем эритроцитов достоверно увеличился. Среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в клетке, количество ретикулоцитов статистически значимо не отличались от уровня показателей контрольной группы, в тоже время данные параметры статистически значимо отличались от тех же показателей 6-й опытной группы.

Анализ периферической крови крыс на 105-е и 120-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды выявил тенденцию к изменению средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (*таблица 24*). В 8-й группе крыс этот показатель статистически значимо уменьшился по сравнению с контролем, в 9-й опытной группе крыс он статистически значимо увеличился по сравнению со значением 8-й опытной группой. Количество ретикулоцитов увеличилось на 105-е сутки в 1,9 раза, на 120-е сутки – в 2,8 раз по сравнению с контрольным значением. К окончанию эксперимента (120 дней) под воздействием медно-цинковой колчеданной руды статистически значимо снизилось общее содержание эритроцитов, гематокрит и общее содержание гемоглобина.

Под воздействием медно-цинковой колчеданной руды в течение длительного эксперимента наблюдалось снижение общего количества эритроцитов, гематокрита, общего содержания гемоглобина, на фоне увеличения среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците. Общее содержание ретикулоцитов увеличилось на 10-е, 30-е, 45-е, 60-е, 75-е, 105-е и 120-е сутки. Активизация эритропоэза путем выхода в сосудистое русло дополнительного количества ретикулоцитов не способствовало восстановлению функционального статуса

красной крови. Очевидно, это связано с неполноценностью поступающих в циркуляцию клеток [44, 60, 63, 65].

**Таблица 24 – Показатели периферического звена эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 суток (8 и 9 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 8 (105 суток) (n=10)	Группа 9 (120 суток) (n=10)
Общее содержание эритроцитов, ( $\times 10^{12}/л$ )	7,4 $\pm$ 0,2	6,6 $\pm$ 0,3	6,4 $\pm$ 0,1* p=0,005
Гематокрит, (%)	39,7 $\pm$ 0,7	38,3 $\pm$ 0,3	36,4 $\pm$ 0,7* p=0,006
Общее содержание гемоглобина, (г/л)	144,5 $\pm$ 2,9	134,0 $\pm$ 2,2* p=0,046	132,0 $\pm$ 2,8* p=0,006
Средний объем эритроцитов, (фл)	53,9 $\pm$ 0,2	57,8 $\pm$ 0,8* p=0,045	57,3 $\pm$ 0,3* p=0,048
Ширина распределения эритроцитов, (%)	22,4 $\pm$ 0,4	21,5 $\pm$ 0,2	21,7 $\pm$ 0,2
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, (г/л)	364,2 $\pm$ 2,1	350,3 $\pm$ 1,1* p=0,002	363,2 $\pm$ 3,4■ p8/9=0,008
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, (пг)	19,7 $\pm$ 0,3	20,3 $\pm$ 0,3	20,8 $\pm$ 0,1* p=0,012
Общее содержание ретикулоцитов ( $\times 10^9/л$ )	1,0 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,2* p=0,003	2,8 $\pm$ 0,3* p=0,0004

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к значениям контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

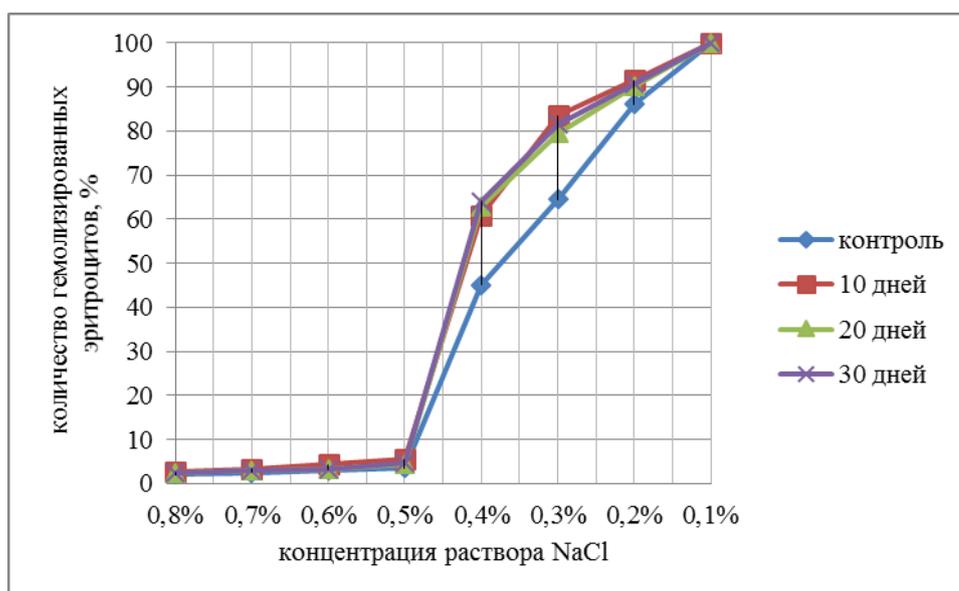
Известно, что при неэффективном эритропоэзе клетки характеризуются нарушением структурно-функциональных свойств мембран [39, 61, 76]. Возможно, этим обусловлено уменьшение количества эритроцитов вследствие ослабления прочности мембраны эритроцитов и их последующего разрушения.

## **4.2 – Влияние медно-цинковой колчеданной руды на функциональные характеристики эритроцитов**

Одним из информативных методов, позволяющих оценить состояние мембран эритроцитов, является метод осмотических и кислотных эритрограмм, характеризующий распределение популяций эритроцитов по степени их стойкости к действию гемолитиков.

### **4.2.1 – Осмотическая резистентность эритроцитов периферической крови крыс, под воздействием медно-цинковой колчеданной руды**

Осмотическая резистентность эритроцитов – важная интегральная физиологическая функция клеток, отражающая состояние клеточных мембран. В силу этого она широко используется для испытания степени действия на клетки различных токсических веществ. Воздействие медно-цинковой колчеданной руды на осмотическую устойчивость эритроцитов оценивали по эритрограммам, отражающим степень их гемолиза при разных концентрациях NaCl. Резистентность рассчитывали по трем параметрам: концентрация соли, при которой гемолизировалась половина эритроцитов 50 % (p50), – 90 % (p90) и – 10 % (p10). В соответствие с этим выделили следующие популяции клеток: среднеустойчивые зрелые эритроциты (50 % гемолиза); высокоустойчивые молодые клетки (90 %) и низкоустойчивые функционально старые клетки (10 %). На рисунке 4 представлены эритрограммы крови крыс контрольной и опытных групп на 10-е, 20-е и 30-е сутки эксперимента. В контроле зрелые эритроциты основной популяции гемолизировались при 0,37 % NaCl, высокоустойчивые – при 0,17 % NaCl и низкоустойчивые – при 0,48 % NaCl.

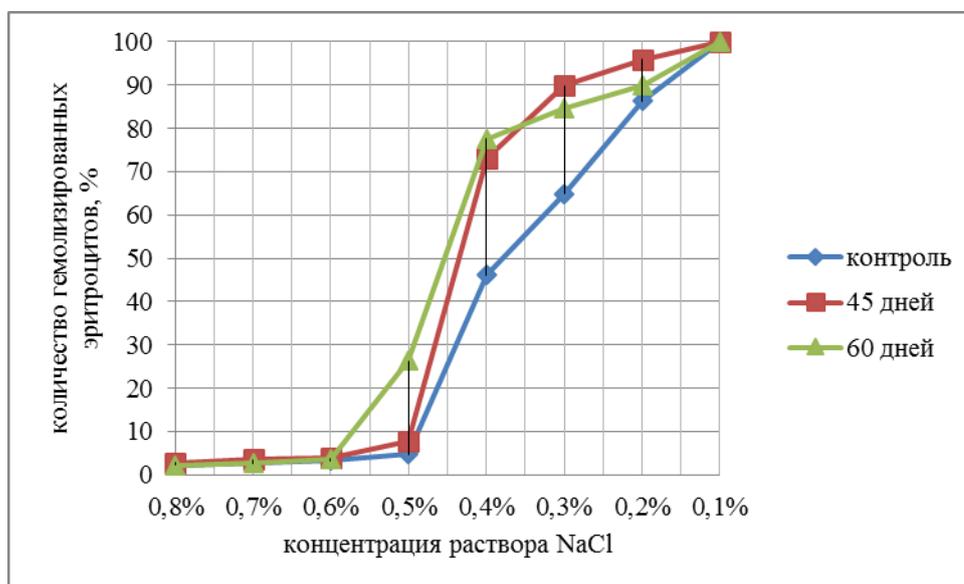


**Рисунок 4 – Эритрограммы осмотической резистентности эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 дней (1, 2 и 3 опытные группы)**

На разных сроках введения руды осмотическая резистентность популяции низкоустойчивых эритроцитов (p10) в 1-й, 2-й и 3-й опытных группах в целом существенно не отличались от параметров контрольной группы. Устойчивость популяции среднеустойчивых эритроцитов (p50), судя по сдвигу эритрограмм влево в область повышенной концентрации NaCl, на 10-е, 20-е и 30-е сутки эксперимента снижалась в одинаковой степени. Для популяции высокоустойчивых эритроцитов (p 90) наблюдалась аналогичная, но менее выраженная тенденция: в контрольной группе p90 приходилось на 0,17 % NaCl, в 1-й опытной группе – на 0,22 % NaCl, во 2-й и 3-й группах – на 0,2 % NaCl.

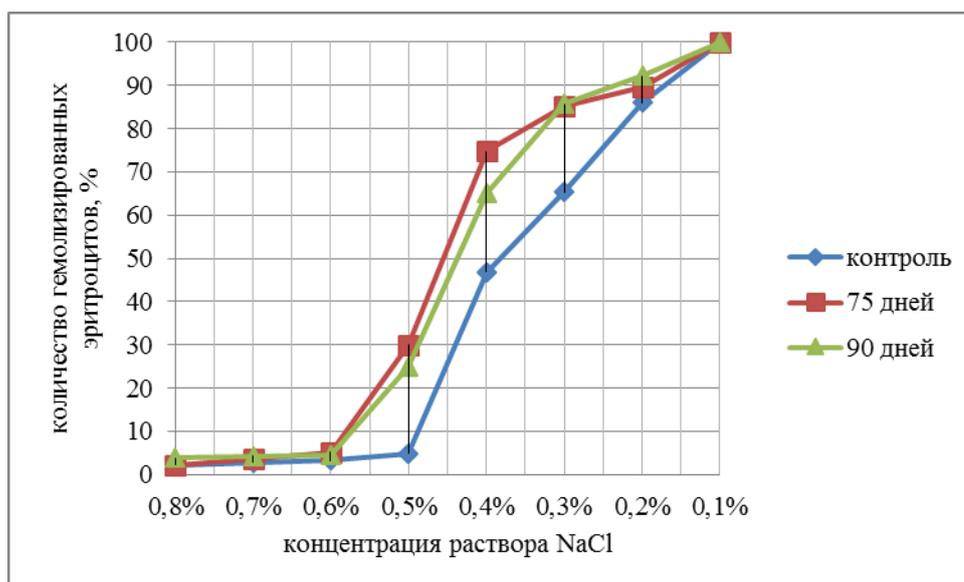
На 45-е сутки эксперимента осмотическая резистентность популяции низкостойких эритроцитов (p10), как и в предыдущие сроки, не отличалась от осмотической резистентности контрольной группы, а именно, p10 приходилось на 0,5 % NaCl и 0,48 % NaCl соответственно (рисунок 5). Через 60 дней введения медно-цинковой колчеданной руды в пятой опытной группе резистентность популяции низкостойких эритроцитов (p10) снизилась по отношению к контрольной группе и гемолиз происходил в 0,57 %

растворе NaCl, тогда как в контрольной группе  $p_{10}$  соответствовал концентрации 0,48 % NaCl.



**Рисунок 5 – Эритрограммы осмотической резистентности эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 дней (4 и 5 опытные группы)**

Резистентность среднеустойчивых эритроцитов, как видно по сдвигу влево эритрограмм в 4-й и 5-й опытных группах, также как и в предыдущие сроки исследования снижалась ( $p_{50}$  приходилась на 0,44 % и 0,45 % NaCl против 0,38 % раствора NaCl в контроле). Смещение эритрограмм влево также наблюдалось в популяции высокоустойчивых эритроцитов. Для четвертой опытной группы показатель  $p_{90}$  соответствовал 0,3 % NaCl, для пятой группы  $p_{90}$  – 0,2 % NaCl, в тоже время в контрольной группе показатель  $p_{90}$  соответствовал 0,17 % NaCl. Характер эритрограмм шестой опытной группы на 75-е сутки и седьмой опытной группы на 90-е сутки эксперимента также свидетельствовал об уменьшении устойчивости клеток к гемолитику (рисунок б).

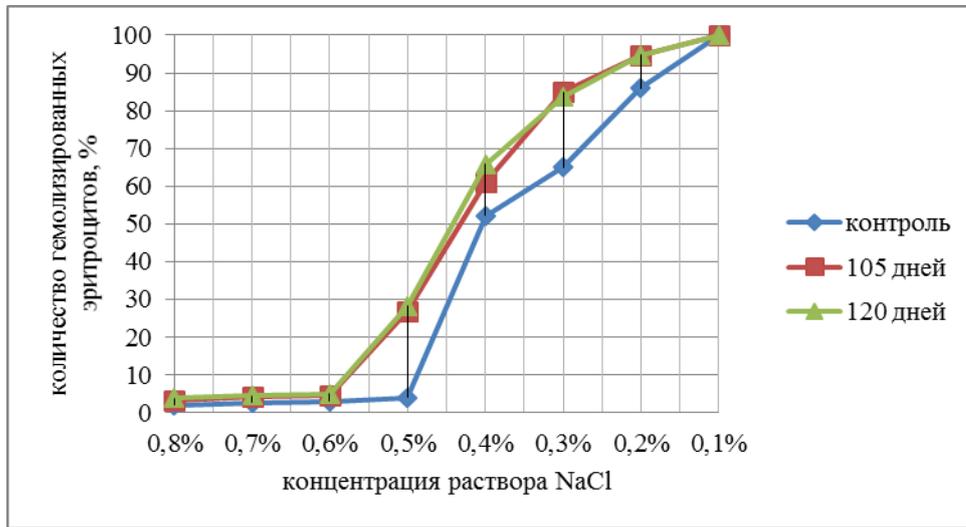


**Рисунок 6 – Эритрограммы осмотической резистентности эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 дней (6 и 7 опытные группы)**

Гемолиз популяции низкоустойчивых эритроцитов наступал при более высокой концентрации хлорида натрия, что свидетельствовало о снижении устойчивости старых клеток крови к действию осмотического гемолитика при введении медно-цинковой колчеданной руды. Популяция среднеустойчивых эритроцитов в опытных группах на 75-е и 90-е сутки оказалась менее устойчивой к действию гемолитика (показатель  $p_{50}$  в 6-й и 7-й опытных группах составил 0,46 % и 0,44 % NaCl соответственно, тогда как в контрольной группе  $p_{50}$  соответствовал 0,38 % NaCl). Аналогичная тенденция снижения резистентности к осмотическому гемолитику сохранялась для популяции высокоустойчивых эритроцитов. Так, показатель  $p_{90}$  в контрольной группе соответствовал 0,17 % NaCl, в 6-й опытной группе – 0,2 % NaCl, а в 7-й опытной группе – 0,24 % NaCl.

На рисунке 7 представлены эритрограммы 8-й и 9-й опытных групп в сравнении с эритрограммой контрольной группы. В эти сроки эксперимента, а именно на 105-е и 120-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды осмотическая устойчивость популяции низкостойких эритроцитов снизилась по сравнению с популяцией эритроцитов контрольной группы.

Показатель  $p_{10}$  в 8-й и 9-й опытных группах соответствовал 0,59% раствору NaCl, тогда как в контрольной группе такая же популяция эритроцитов гемолизировалась в 0,48 % растворе NaCl.



**Рисунок 7 – Эритрограммы осмотической резистентности эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 дней (8 и 9 опытные группы)**

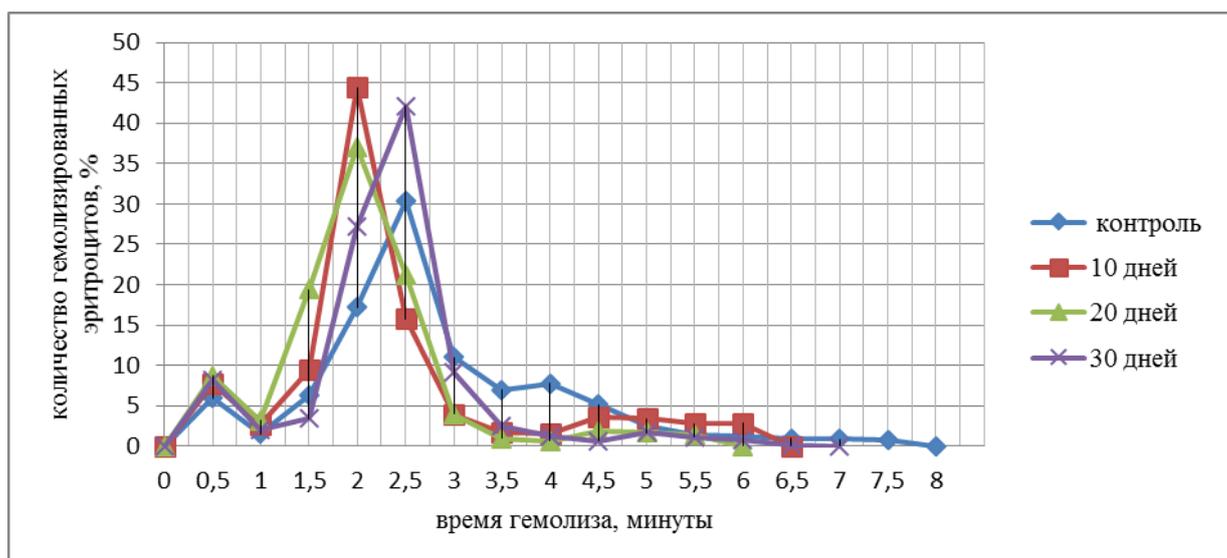
Показатель  $p_{50}$  на 105-е и 120-е сутки введения медно-цинковой колчеданной руды в опытных группах соответствовал 0,44 % NaCl, а в контрольной группе – 0,4 % раствору NaCl. Для популяции высокоустойчивых эритроцитов ( $p_{90}$ ) наблюдалась выраженная тенденция к ослаблению осмотической устойчивости. В контрольной группе  $p_{90}$  приходилось на 0,16 % NaCl, тогда как в опытных группах - на 0,25 % NaCl.

Таким образом, снижение устойчивости эритроцитов сосудистого русла происходило поэтапно. Раньше всего повреждение мембраны затронуло основную популяцию зрелых клеток и наблюдалось на 10-е, 20-е, 30-е сутки эксперимента. На следующем этапе снизилась резистентность высокостойких эритроцитов (45-е и 60-е сутки). Функционально старые клетки подвергались нарушению в последнюю очередь (с 75-х по 120-е сутки). За весь период эксперимента на фоне токсического воздействия тяжелых металлов медно-цинковой колчеданной руды все популяции эритроцитов потеряли свою устойчивость к осмотическому гемолитику.

#### **4.2.2 – Кислотная резистентность эритроцитов периферической крови при введении медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте**

Анализ кислотных эритрограмм позволяет оценить особенности распределения циркулирующих клеток по степени устойчивости к кислотному гемолизу. Поскольку физико-химические свойства мембраны эритроцитов подвержены влиянию различных экзогенных веществ, данный метод позволяет определить степень токсического влияния различных веществ на состояние красной крови, в том числе медно-цинковой колчеданной руды. Наиболее полное представление о реакции клеток на воздействие гемолитика дает дифференциальная кривая распределения эритроцитов по устойчивости. Анализ кинетики кислотных эритрограмм проводили по общей продолжительности гемолиза и положению максимума гемолиза. Соотношение популяций оценивали по эритрограмме путем расчета долей клеток с разной устойчивостью.

На рисунке 8 представлены кислотные эритрограммы животных 1, 2 и 3 опытных групп при сравнении с контрольной группой. В контрольной группе общее время гемолиза составило  $7,8 \pm 0,1$  мин; положение максимума приходилось на  $2,4 \pm 0,1$  мин. Под влиянием руды наблюдалось достоверное снижение общего времени гемолиза на 10-е, 20-е и 30-е сутки по сравнению с контролем, при этом на 20-е сутки это снижение было наиболее выраженным ( $5,5 \pm 0,2$  мин). Время, при котором гемолизировалась основная масса эритроцитов (положение максимума) значительно снизилось на 10-е сутки опыта и составило  $2,0 \pm 0,0$  мин.



**Рисунок 8 – Эритрограммы кислотной устойчивости эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 дней (1, 2 и 3 опытные группы)**

В таблице 25 отражен состав популяций клеток разной устойчивости к кислотному гемолизику в динамике эксперимента. Доля низкостойких эритроцитов на 10-е и 20-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды возросла соответственно в 1,4 и в 2,3 раза, а доля высокостойких клеток уменьшалась в 2,9 и 5,7 раза по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе.

На 30-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды доля низкоустойчивых клеток вернулась к исходному уровню, популяция среднеустойчивых эритроцитов увеличилась по сравнению не только с контролем, но и с уровнем, зарегистрированным в предыдущие сроки. Доля высокоустойчивых клеток сохранилась на пониженном уровне по отношению к контролю (таблица 25).

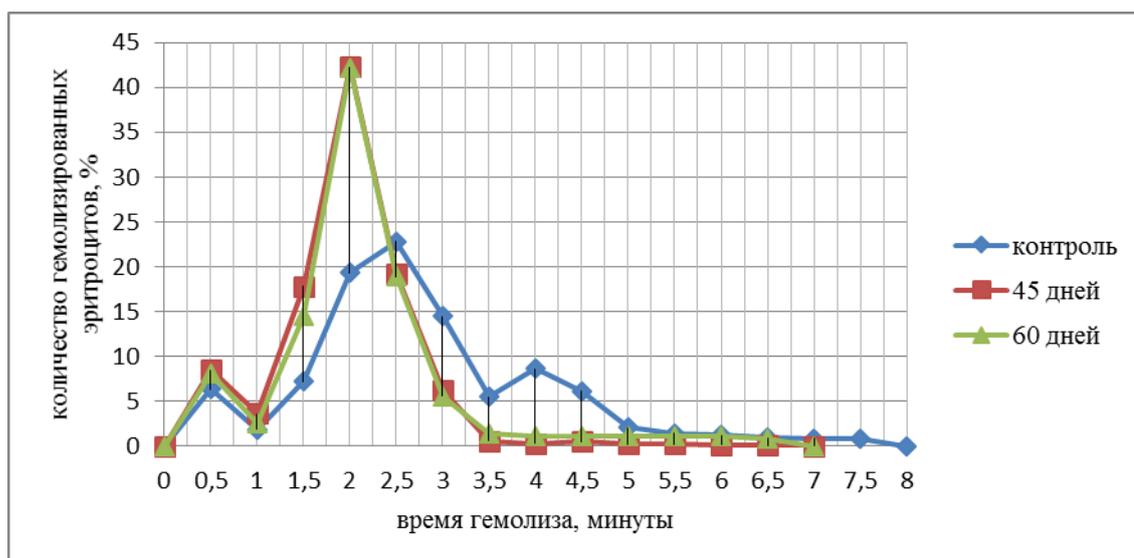
**Таблица 25 – Параметры кислотных эритрограмм крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 сут (1, 2 и 3 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы		
		Группа 1 (10 суток) (n=10)	Группа 2 (20 суток) (n=10)	Группа 3 (30 суток) (n=10)
Общая продолжительность гемолиза, мин	7,8±0,1	6,0±0,0* p=0,0006	5,5±0,2*■ p=0,002 p1/2=0,039	6,5±0,2*■Δ p=0,0002 p2/3=0,010 p1/3=0,012
Положение максимума, мин	2,4±0,1	2,0±0* p=0,010	2,1±0,2	2,4±0,2Δ p1/3=0,004
Низкоустойчивые эритроциты, %	13,8±3,4	20,0±1,8* p=0,048	31,3±6,2* p=0,024	13,5±0,8■ p2/3=0,002
Среднеустойчивые эритроциты, %	58,6±0,1	64,1±3,6	62,1±4,7	78,5±0,4*■Δ p=0,0004 p2/3=0,003 p1/3=0,003
Высокоустойчивые эритроциты, %	19,9±0,9	6,9±1,9* p=0,0006	3,5±0,9* p=0,002	4,2±0,9*Δ p=0,0002 p1/3=0,002
Повышенной устойчивости эритроциты, %	7,7±1,1	9,0±2,1	3,1±1,7	3,8±0,9* p=0,023

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); Δ - статистически значимые отличия показателя группы 3 от аналогичного показателя, зарегистрированного в группе 1 ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

Основные кинетические параметры и соотношение популяций клеток разной устойчивости на 45-е сутки у крыс 2 контрольной группы сохранились на том же уровне, что и в начале эксперимента.

На 45-е и 60-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды на организм крыс, выявленная в течение первого месяца эксперимента, динамика кинетических параметров кислотного гемолиза сохранилась (рисунки 9). Как общее время гемолиза, так и положение максимума статистически значимо снижалось (соответственно в 1,2 раза – общее время гемолиза, в 1,3 раза – положение максимума).



**Рисунок 9 – Эритрограммы кислотной устойчивости эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 дней (5 и 6 опытные группы)**

Что касается соотношения популяций эритроцитов по устойчивости, то здесь в отличие от предыдущих сроков (10-е, 20-е и 30-е сутки) на фоне отсутствия изменений со стороны низкоустойчивых и среднеустойчивых клеток наблюдалось резкое снижение доли высокоустойчивых клеток в 13,6 раз и в 5,4 раза соответственно на 45-е и 60-е сутки (таблица 26).

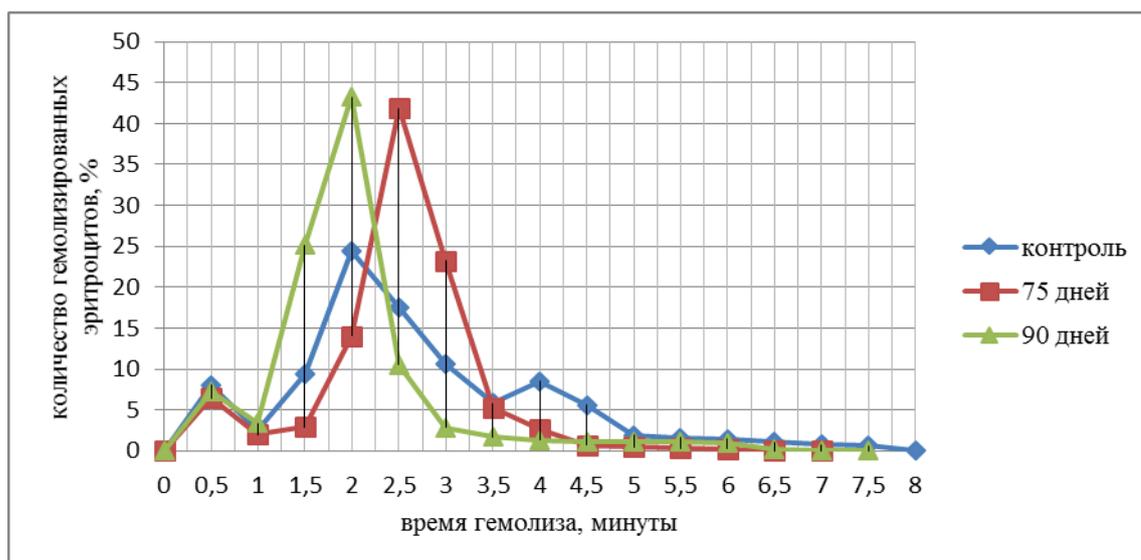
**Таблица 26 – Параметры кислотных эритрограмм крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 сут (4 и 5 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 4 (45 сут) (n=10)	Группа 5 (60 сут) (n=10)
Общее время гемолиза, мин	7,5±0,0	6,3±0,1* p=0,005	6,2±0,1* p=0,002
Положение максимума, мин	2,6±0,2	2±0,0* p=0,020	2,0±0,1* p=0,020
Низкоустойчивые эритроциты, %	15,5±4,4	30,0±3,9	25,4±4,6
Среднеустойчивые эритроциты, %	56,7±3,7	67,8±4,2	66,7±3,6
Высокоустойчивые эритроциты, %	20,4±0,7	1,5±0,4* p=0,005	3,8±1,0* p=0,002
Повышенной устойчивости эритроциты, %	7,4±0,9	0,8±0,2* p=0,005	4,2±1,0■ p4/5=0,024

Примечание: \* , ■ – обозначение показателей, как в таблице 25; результаты представлены в виде (M±m).

Доля клеток повышенной стойкости также снизилась в 9,3 раза и в 1,8 раза (на 45-е и 60-е сутки соответственно) по сравнению с контрольными значениями.

На третьем месяце эксперимента в контрольной группе сохранились прежние параметры кинетики и популяционного состава. Отмечалась лишь тенденция в уменьшении времени положения максимума (*рисунок 10*).



**Рисунок 10 – Эритрограммы кислотной устойчивости эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 дней (6 и 7 опытные группы)**

На 75-е сутки произошло резкое снижение (в 1,3 раза) продолжительности гемолитического лизиса, а на 90-е сутки – выраженное укорочение времени наступления главного пика (в 1,2 раза) по сравнению с контролем. Эти изменения сопровождались перестройкой структуры популяций эритроцитов (*таблица 27*). Так, на 75-е сутки резко увеличилась доля среднеустойчивых эритроцитов (в 1,5 раза), но доля высокостойких эритроцитов (в 2,3 раза) и особенно доля клеток повышенной стойкости (в 8,3 раза) заметно снизилась, что, очевидно, обусловлено снижением общего времени гемолитического лизиса. На 90-е сутки значительно выросла доля низкостойких эритроцитов, на которые приходилось  $35,8 \pm 6,5$  % массы циркулирующих клеток. Доля высокоустойчивых и низкоустойчивых эритроцитов при этом

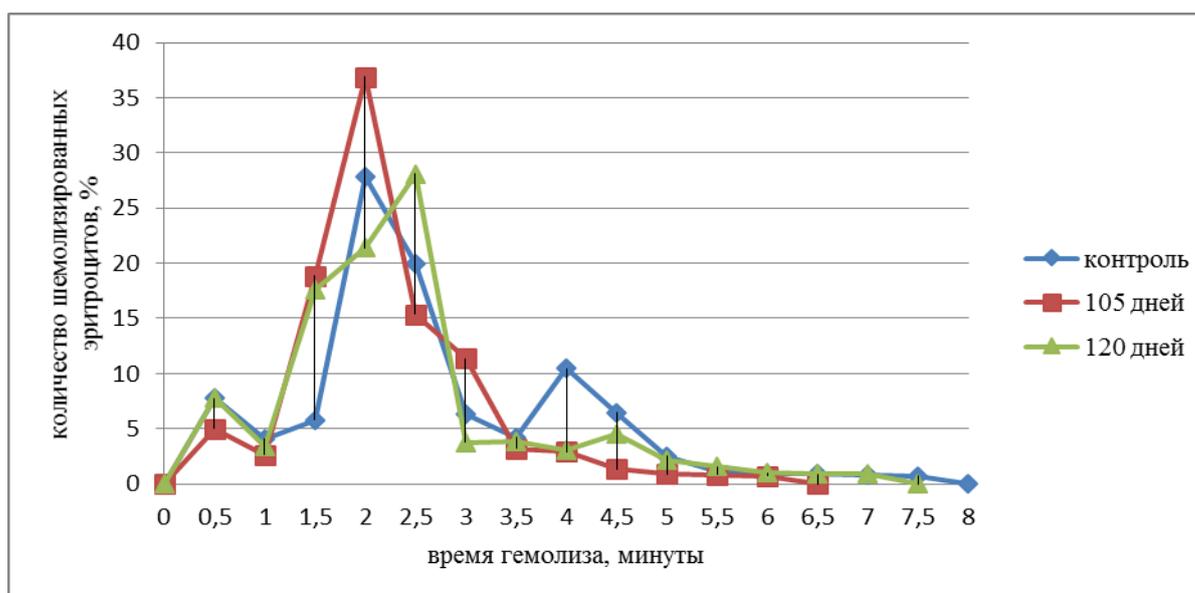
значимо уменьшилась по сравнению с контрольной группой (в 4,9 и в 2,1 раз соответственно) примерно в тех же границах, что и в предшествующий срок.

**Таблица 27 – Параметры кислотных эритрограмм крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 суток (6 и 7 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 6 (75 суток) (n=10)	Группа 7 (90 суток) (n=10)
Общее время гемолиза, мин	7,5±0,0	5,8±0,6* p=0,024	6,4±0,2* p=0,006
Положение максимума, мин	2,3±0,1	2,5±0,0	1,9±0,1■ p6/7=0,002
Низкоустойчивые эритроциты, %	20,0±3,6	11,4±0,8	35,8±6,5■ p6/7=0,002
Среднеустойчивые эритроциты, %	52,6±2,8	79,1±2,5* p=0,001	56,6±6,8■ p6/7=0,003
Высокоустойчивые эритроциты, %	19,9±0,7	8,6±2,3* p=0,001	4,1±0,4* p=0,001
Повышенной устойчивости эритроциты, %	7,5±0,8	0,9±0,3* p=0,001	3,5±0,6*■ p=0,003 p6/7=0,005

*Примечание:* \* - статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ), ■ - статистически значимые отличия показателя опытной группы от аналогичного показателя, зарегистрированного в опытной группе в предыдущий срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

В контрольной группе 4-го месяца исследования сохранилась без значительных изменений продолжительность времени гемолиза и сдвиг влево положения максимума (рисунки 11).



**Рисунок 11 – Эритрограммы кислотной устойчивости эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 дней (8 и 9 опытные группы)**

Изменения кинетических характеристик эритрограмм на 105-е и особенно на 120-е сутки были менее выражены по сравнению с предыдущими сроками (таблица 28). Так, общее время гемолитического лизиса на 120-е сутки хотя и снижалось по отношению к контролю, но имело тенденцию к восстановлению. Что касается положения максимума эритрограмм, то оно полностью соответствовало контролю. Аналогичная ситуация наблюдалась и со стороны популяции низкоустойчивых и среднеустойчивых эритроцитов: их соотношение значимо не отличалось от нормы. Доля высокоустойчивых клеток по сравнению с контрольным значением на 105-е сутки достоверно снизилась в 2,9 раза, на 120-е сутки – в 1,9 раза. Доля клеток повышенной стойкости статистически значимо уменьшилась по отношению к контролю в 3,0 раза на 105-е сутки опыта.

Действие медно-цинковой колчеданной руды на кровь расценивается как действие сильного гипоксического раздражителя с развитием стресса эритропоэза на 10-е сутки, с последующим его угнетением на 30-е, 60-е, 75-е, 105-е и 120-е сутки, что подтверждается данными эритрограмм кислотной резистентности эритроцитов.

**Таблица 28 – Параметры кислотных эритрограмм крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 суток (8 и 9 опытные группы)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытные группы	
		Группа 8 (105 суток) (n=10)	Группа 9 (120 суток) (n=10)
Общее время гемолиза, мин	7,5±0,1	6,0±0,4* p=0,011	6,7±0,1* p=0,002
Положение максимума, мин	2,2±0,1	2,1±0,2	2,2±0,2
Низкоустойчивые эритроциты, %	17,6±1,5	26,6±6,7	28,8±6,8
Среднеустойчивые эритроциты, %	54,2±1,9	63,6±6,0	53,3±8,7
Высокоустойчивые эритроциты, %	21,1±0,6	7,4±2,5* p=0,002	11,4±2,4* p=0,006
Повышенной устойчивости эритроциты, %	7,1±0,4	2,4±0,9* p=0,002	6,5±1,2

*Примечание:* \* статистически значимые отличия показателя опытной группы по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,05$ ); результаты представлены в виде ( $M \pm m$ ).

Кроме того, полученные данные подтверждают прямое влияние токсического действия руды на эритроциты и подавление их пролиферации в костном мозге. Срыв адаптационных возможностей эритрона под влиянием медно-цинковой колчеданной руды подтвердился при детальном изучении эритропоэза в костном мозге.

Таким образом, действие медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте в течение четырех месяцев привело к изменению морфо-функциональных свойств эритроцитов, изменению их кислотной резистентности. Гемолитическое действие руды на мембрану эритроцитов, в конечном счете, привело к снижению индексов красной крови и появлению гипохромной макроцитарной анемии, что связано с нарушением эритропоэза в костном мозге экспериментальных крыс, получавших медно-цинковую колчеданную руду [88, 110, 147, 149, 159].

### Резюме по 4-й главе

Под воздействием медно-цинковой колчеданной руды на организм экспериментальных животных уже на 10-е сутки наблюдалось значимое уменьшение как общей, так и среднекорпускулярной концентрации гемоглобина с одновременным ростом уровня ретикулоцитов периферической крови [2, 71, 119]. Дальнейшее введение руды в течение месяца сопровождалось еще более заметными изменениями в периферической крови. На 30-е сутки было выявлено достоверное снижение содержания эритроцитов, гематокрита, общего содержания гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС) на фоне увеличения объема эритроцитов. Пониженный уровень эритроцитарных индексов сохранился на относительно стабильном уровне в течение всего срока 4-х месячного исследования. Вместе с тем, начиная с 30-х суток, наблюдалось возрастание объема отдельных эритроцитов (MCV), благодаря которому с 60-х суток и вплоть до 120-х суток, несмотря на пониженный уровень количества эритроцитов в циркуляции, поддерживался в пределах нормы гематокрит. Однако при этом уменьшалась насыщенность эритроцитов гемоглобином (МСНС), что существенно снижало эффективность доставки кислорода клеткам ткани организма.

Можно предположить наличие двух основных механизмов влияния руды на периферическое звено эритрона. Снижение базовых параметров красной крови может быть обусловлено, во-первых, нарушением кроветворения в костном мозге, во-вторых, непосредственным воздействием руды на эритроциты в сосудистом русле. Воздействие руды на эритроциты идет через центральные и местные механизмы регуляции [106, 115, 118]. Как показало исследование костно-мозгового кроветворения, под влиянием токсических агентов, уже начиная с 10-х суток, происходило нарушение пролиферации эритроидных предшественников, сопровождающееся исчезновением ЭО первой и второй степени зрелости. В результате, к концу первого месяца эксперимента количество циркулирующих эритроцитов

снизилось. Вместе с тем дальнейшего заметного уменьшения численности эритроцитов, несмотря на продолжающееся воздействие руды, не наблюдалось. Возможно, причина поддержания сложившегося статуса периферической крови связана с опосредованной системой макрофагов регенерации кроветворной ткани и восстановлением эритрона [35, 101, 111, 141, 143, 149]. Действительно, как показал анализ ЭО, количество свободных макрофагов на 10-е сутки четырехкратно превышало контрольный уровень, повышенное значение этого показателя наблюдалось и в остальные сроки исследования. Поддержанию относительно стабильного уровня эритроцитов в периферической крови способствовал, очевидно, и выход в сосудистое русло дополнительного количества ретикулоцитов [49, 67, 70, 83].

На местном уровне воздействие руды, возможно, опосредовалось ее влиянием на мембраны циркулирующих клеток. Анализ эритрограмм стойкости эритроцитов периферической крови крыс к гемолитикам выявил уже на 10-е сутки опыта снижение осмотической резистентности эритроцитов, которое сохранилось и в последующие сроки. Примечательно, что снижение резистентности происходило на фоне увеличения среднего объема эритроцитов. Результаты оценки осмотической резистентности эритроцитов позволяют предположить, что причина возрастания объема эритроцитов, возможно, кроется в поглощении ими избытка воды вследствие деструктивного действия металлов руды на мембранные структуры. Можно предположить, что токсическое действие вызвано ингибированием тяжелыми металлами, входящими в состав руды, мембранных белков образующих, в частности, водные каналы – аквапорины. Блокирование металлами этих каналов, обнаруженных в 80-х годах, нарушает трансмембранный перенос воды и может служить причиной разбухания и последующего гипоосмотического лизиса клеток [10, 11, 26, 29]. Повышение интенсивности гемолиза клеток с осмотической неустойчивостью также способствует их усиленному разрушению и снижению общей численности эритроцитов в сосудистом русле [56, 60, 81, 83]. Влияние медно-цинковой колчеданной

руды на местном уровне начинает проявляться уже с 10-х суток, вызывая разрушение клеток основной популяции. Позднее гемолизу подвергаются и другие популяции эритроцитов.

Вместе с тем, не исключено, что негативное влияние металлов изучаемой руды на мембранные белки осуществлялось не только на уровне зрелых циркулирующих эритроцитов, но и эритроидных клеток-предшественников на стадии созревания в костном мозге. В этом случае в сосудистое русло поступали функционально неполноценные клетки, мембрана которых неспособна адекватно регулировать обмен воды, и соответственно противостоять гипоосмотическому гемолизу [10, 11, 29, 139, 140].

Проведенный анализ кислотной резистентности мембраны эритроцитов при интоксикации экспериментальных животных медно-цинковой колчеданной руды, выявил уменьшение общего времени гемолиза и изменение соотношения популяций эритроцитов по стойкости. В отличие от осмотической стойкости, здесь под влиянием руды, в первую очередь, уменьшилась доля высокостойких эритроцитов. Можно предположить, что воздействие токсического агента медно-цинковой колчеданной руды на кислотную устойчивость реализуется, в большей степени, через центральные, а не местные механизмы [61, 63, 68, 80, 92, 109, 178, 179]. Уменьшение доли высокостойких и повышенностойких эритроцитов обусловлено, очевидно, уменьшением продукции костным мозгом эритроцитов с устойчивыми к токсическому воздействию мембранами.

### Список работ, опубликованных по результатам 4-й главы

*Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и в международной реферативной базе данных Scopus*

1. Erythrocytes osmotic resistance under influence of copper-zink pyrite ore / K.R. Ziyakaeva, A.F. Kayumova, V.G., Shamratova, M.Y. Fazlyakhmetova // Minerva Medica. 2019. V. 110, sup. 1, № 2. P. 54; The III International Scientific and Educational Conference (Aktobe, Kazakhstan, 25-26 April, 2019). (Scopus, IF - 3,03).

2. Влияние медно-цинковой колчеданной руды на некоторые гематологические показатели и кислотную резистентность эритроцитов в эксперименте / К.Р. Зиякаева, И.Р. Габдулхакова, А.Т. Зайнетдинова, А.Н. Муллаянова, В.Г. Шамратова, А.Ф. Каюмова // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. С. 28-35. [URL:http://science-education.ru/ru/article/view?id=27603](http://science-education.ru/ru/article/view?id=27603). Текст электронный (ИФ РИНЦ - 0,33).

3. Динамика количественных и морфофункциональных показателей красной крови при длительном воздействии медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте / К.Р. Зиякаева, И.Р. Габдулхакова, А.Т. Зайнетдинова, В.Г. Шамратова, А.Ф. Каюмова // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. С. 31-38. [URL:http://science-education.ru /ru/article /view?id=27141](http://science-education.ru/ru/article/view?id=27141). Текст электронный (ИФ РИНЦ - 0,33).

*Публикации в других изданиях*

4. Ziyakaeva, K.R. Effect of copper-zinc pyrite ore on the processes of free radical oxidation in kidney tissue / K.R. Ziyakaeva, A.F. Kayumova // Сборник материалов LIX научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 60-летию СНО Западно-Казахстанского медицинского университета имени М. Оспанова (24.04.2019). Актобе, Казахстан, 2019.С. 681-683 (РИНЦ).

5. Зиякаева, К.Р. Изменение хемилюминесценции под влиянием медно-цинковой колчеданной руды в почках крыс / К.Р. Зиякаева, О.С. Киселева, А.Ф. Каюмова // Адаптация биологических систем к естественным и

экстремальным факторам среды: материалы VII международной научно-практической конференции (11-13 октября 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 128-131. (РИНЦ).

6. Каюмова, А.Ф. Исследование влияний компонентов медно-цинковой колчеданной руды на количественные показатели клеток крови у лягушек в эксперименте / А.Ф. Каюмова, Г.С. Тупиневич, *К.Р. Зиякаева* // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы VII международной научно-практической конференции (11-13 октября 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 126-128.

7. Ответ лейкоцитарной формулы периферической крови крыс при действии медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте / И.Р. Габдулхакова, *А.Ф. Каюмова*, К.Р. Зиякаева, З.М. Бабаева, Л.С. Демкина, Р.Г. Сахаутдинова // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы VII международной научно-практической конференции (11-13 октября 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 27-30. (РИНЦ).

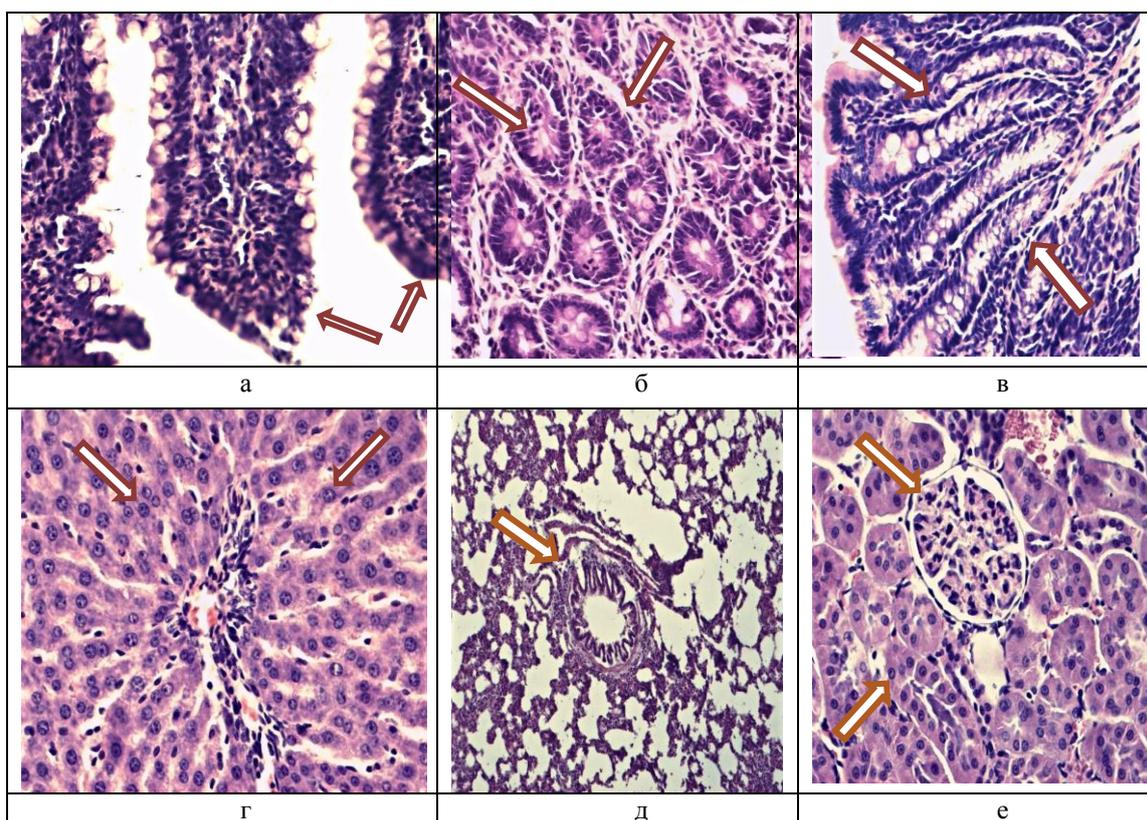
8. Валиуллина, А.Р. Исследование показателей крови крыс и ее биохимический анализ при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой / А.Р. Валиуллина, Л.Ф. Шайдуллина, Л.М. Саптарова, *К.Р. Зиякаева* // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2016. № 4. С. 113-118. (ИФ РИНЦ – 0,05).

## ГЛАВА 5 – МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ОРГАНОВ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ

В 5-й главе представлены данные по изучению гистологической картины желудка, тонкой и толстой кишки, печени, легкого и почки контрольной и опытных групп крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды.

В контрольной группе животных в желудке, тонкой и толстой кишке, печени, легком и почке наблюдали следующие морфологические картины, а именно, в желудке различали три оболочки: слизистую, мышечную и серозную. Слизистая оболочка была покрыта однослойным призматическим железистым эпителием. В рыхлой соединительной ткани собственной пластинки располагались собственные (фундальные) железы желудка. Далее определялись мышечная пластинка и подслизистая основа слизистой оболочки, затем располагались мышечная оболочка (3 слоя) и серозная оболочка. Наблюдали неглубокие желудочные ямки, собственные железы были представлены главными и париетальными (обкладочными) клетками. В тонкой кишке также различали три оболочки (слизистую, мышечную и серозную). Слизистая оболочка образовывала ворсинки и кишечные железы (крипты) (*рисунок 12а, б*). Они покрыты однослойным призматическим каемчатым эпителием с бокаловидными клетками. Слизистая оболочка инфильтрована диффузно расположенными лимфоидными клетками. В толстой кишке наблюдали такие же три оболочки: слизистую, мышечную и серозную. В слизистой оболочке определялись кишечные железы (крипты), в эпителиальном слое слизистой оболочки преобладали бокаловидные клетки. В собственном и подслизистом слоях толстой кишки встречались небольшие скопления лимфоидной ткани (*рисунок 12в*). У животных контрольной группы в печени соединительнотканый каркас обнаруживался

в виде тонкой прослойки, разделяющей паренхиму на дольки, границы которых определялись по расположению центральных вен, а также междольковых сосудов и желчных протоков, составляющих «триады». В печеночных дольках располагались центральные вены, от которых по периферии отходили печеночные пластинки (трабекулы), образованные гепатоцитами. Между печеночными пластинками наблюдались внутридольковые синусоидные капилляры. В слабо развитой междольковой соединительной ткани определяли триады печени (междольковую артерию, вену и печеночный проток). В гепатоцитах просматривалось одно или два довольно крупных, округлых ядра с хорошо выраженной ядерной оболочкой (рисунок 12г).



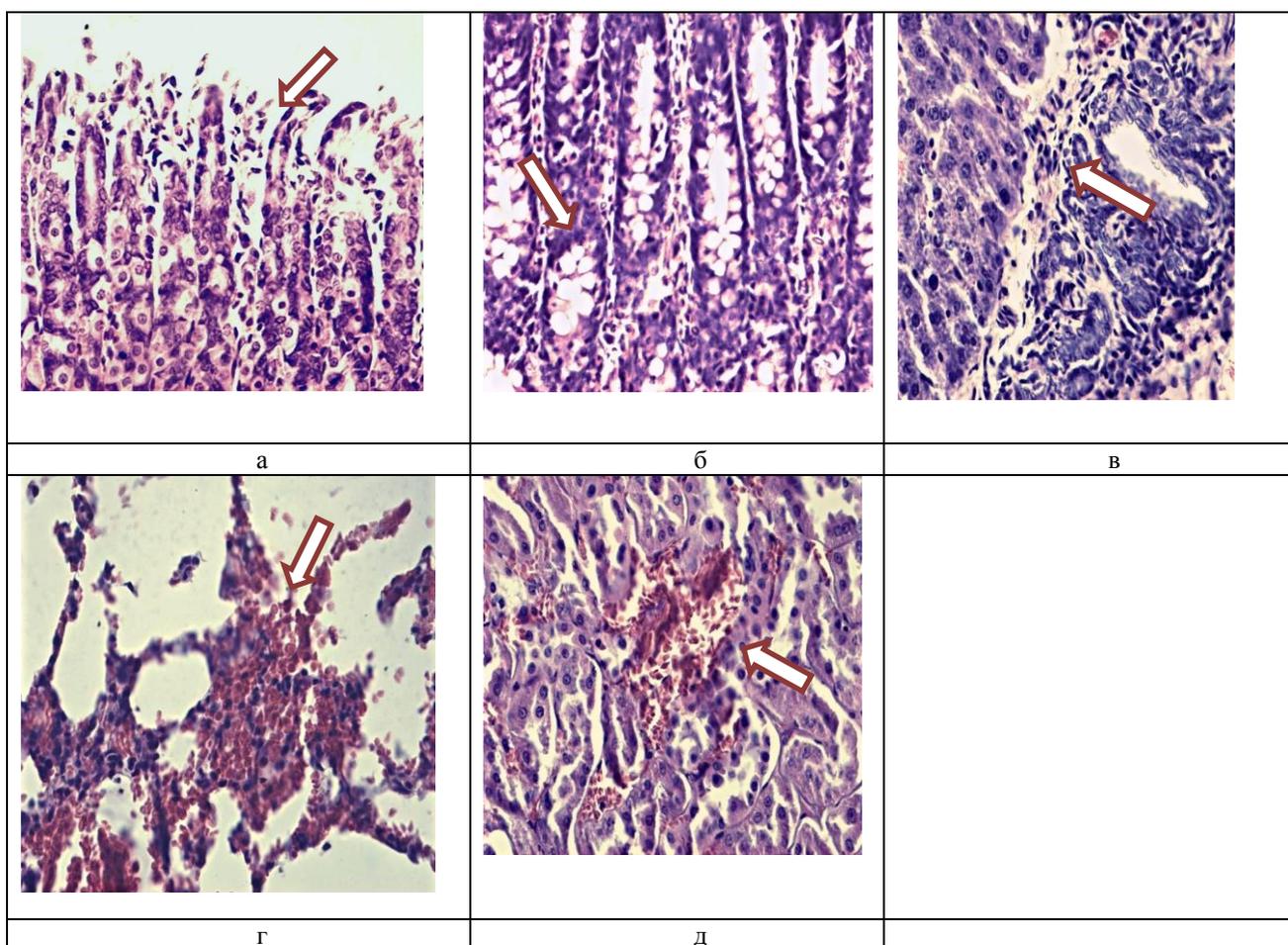
**Рисунок 12 – Морфологическая структура желудка, тонкого и толстого кишечника, печени, легких и почки контрольной группы животных**

*Примечание:* а - ворсинки тонкой кишки; б - кишечные железы тонкой кишки; в - кишечные железы толстой кишки; г - гепатоциты дольки печени; д - бронхи и альвеолы легких; е - почечное тельце и канальцы нефрона. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр 10, объектив 40.

Легкое образовано воздухоносными путями (трахеями и бронхами различного калибра) и респираторными отделами (альвеолами). По ходу бронхов и вокруг альвеол определяли кровеносные сосуды. Вокруг альвеол располагалась сеть капилляров. По ходу крупных и мелких бронхов встречали небольшие скопления лимфоидной ткани (*рисунок 12д*). В почечной ткани наблюдали корковое и мозговое вещества, образованные почечными тельцами и канальцами нефрона (*рисунок 12е*).

Через 30 дней воздействия медно-цинковой колчеданной руды у крыс наблюдались небольшие морфологические изменения. На поверхности однослойного призматического железистого эпителия желудка определялось небольшое скопление слущенных и полуразрушенных эпителиальных клеток. Каких-либо структурных изменений в гистологическом строении собственных желез желудка, расположенных в собственном слое слизистой оболочки, а также мышечной и серозной оболочках выявить не удалось (*рисунок 13а*). В эти же сроки опыта, как в тонком, так и в толстом кишечнике существенных изменений морфологического строения отметить также не удалось за исключением значительного увеличения лимфоидной ткани в рыхлой соединительной ткани слизистой оболочки. Макрофаги и лимфоциты в большей степени располагались диффузно, однако встречались и одиночные фолликулы на границе с мышечной оболочкой (*рисунок 13б*). Печень на 30-й день опыта оставалась без существенных морфологических изменений. Вместе с тем, как по ходу триады печени, так и внутри дольки печени встречались небольшие очаги концентрации лимфоидных клеток, все кровеносные сосуды печени были умеренного полнокровия (*рисунок 13в*). В легочной ткани по ходу бронхов различного калибра и их кровеносных сосудов определялись небольшие скопления лимфоидной ткани, встречались очаги застоя крови в капиллярах, расположенных вокруг альвеол, наблюдались очаги альвеолита в тех участках, где кровеносные капилляры были расширены, с инфильтрацией лейкоцитов интерстициальной соединительной ткани (*рисунок 13г*). Почка через 30 дней опыта также

оставалась без выраженных изменений морфологического строения. Сеть капилляров почечных телец имела умеренное полнокровие, однако, кровеносные капилляры, окружающие каналцы нефрона, образовывали очаговое полнокровие со всеми признаками воспалительного процесса. В зонах замещения кровотока с расширенными кровеносными сосудами отмечалось нарушение реологических свойств крови, это способствовало усилению экссудации, как плазмы, так и лейкоцитов крови (рисунки 13а-д).



**Рисунок 13 – Морфологическая структура желудка, тонкого и толстого кишечника, печени, легких и почки крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 30 суток**

*Примечание:* а – начальная стадия десквамации эпителия желудка; б - макрофаги и лимфоциты в рыхлой соединительной ткани слизистой оболочки толстой кишки; в - триада печени с небольшими очагами концентрации лимфоидных клеток; г - очаговая инфильтрация лейкоцитами интерстициальной ткани легкого; д - венозная гиперемия в зоне почечных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр 10, объектив 40.

На 60-е сутки экспериментального исследования животных в желудке определялись небольшие изменения эпителиального слоя слизистой

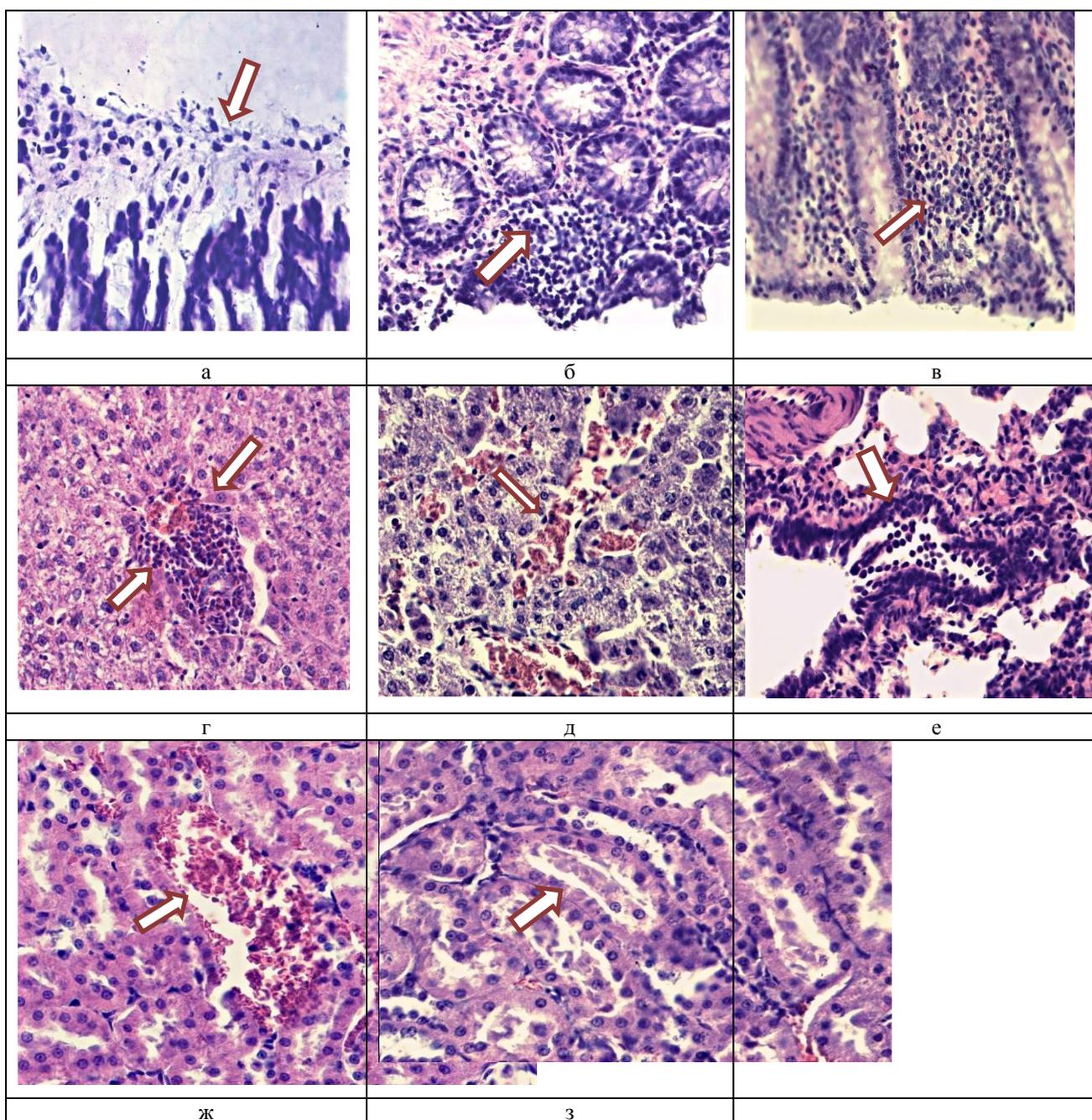
оболочки. Прежде всего, выявлялось увеличение количества слущенных эпителиальных клеток и лимфоцитов (*рисунок 14а*). Однослойный призматический железистый эпителий слизистой оболочки желудка также подвергался значительным изменениям. Эпителиальные клетки приобрели более вытянутую форму, однако они не потеряли связи, как с базальной мембраной, так и между собой. В собственном слое слизистой оболочки, а также в подслизистой основе слизистой оболочки увеличилось количество лейкоцитов, они преимущественно имели диффузное расположение. В тонком кишечнике через 60 дней эксперимента были замечена деструкция эпителиального слоя на верхушке ряда ворсинок слизистой оболочки (*рисунок 14б*). Десквамация эпителия сопровождалась отеком и инфильтрацией слизистой оболочки. Катаральный десквамативный энтерит сопровождался инфильтрацией лимфоцитов соединительной ткани слизистой оболочки. Некротические изменения слизистой оболочки носили очаговый характер. Толстая кишка через 60 дней также была подвержена некоторым изменениям гистологического строения. Прежде всего, была увеличена лимфоидная структура, как солитарных фолликулов, так и групповых скоплений (*рисунок 14в*).

Через 2 месяца эксперимента в печени изменилась структура гепатоцитов, которые слабо воспринимали красители, цитоплазма клеток окрашивалась неравномерно, наблюдались клетки с пикнотическим ядром или без ядра. Лимфомакрофагальные инфильтраты определялись, как в зоне расположения триады печени, так и внутри их долек (*рисунок 14г*). Застой венозной крови долек печени привел к расширению внутривенных синусоидных капилляров, и вследствие этого, к нарушению реологических свойств крови, способствующие выходу не только плазмы крови, но и диapedезу эритроцитов за пределы сосудистого русла, то есть в перисинусоидальное пространство Диссе (*рисунок 14д*).

Основная часть легочной ткани через 2 месяца опыта оставалась без существенных изменений, однако можно было определить очаги

бронхопневмонии. Слизистая оболочка легких бронхов характеризовалась полнокровием, отмечался отек и клеточная инфильтрация, местами эпителиальные клетки были слущены и заполняли просвет мелких бронхов (*рисунок 14е*). По ходу крупных бронхов выявлялись значительного размера скопления лимфоидной ткани с инфильтрацией макрофагов, моноцитов и лимфоцитов всех оболочек бронхов. В таких участках легкого в альвеолах были обнаружены скопления экссудата, содержащие не только примесь слизи, но и форменные элементы крови, высушенных эпителиоцитов. Межалвеолярные перегородки были утолщены и содержали увеличенное количество клеточных элементов. Таким образом, в легких наличие участков бронхопневмонии имели признаки защитно-приспособительной реакции организма животного, вызванные действием экзогенного фактора, то есть пылью медно-цинковой колчеданной руды. При этом также определялись все фазы воспалительного процесса: фаза повреждения легочной ткани с выработкой медиаторов воспаления, отвечающие за возникновение и поддержание фазы экссудации (бесклеточный и клеточный) с появлением отека участка патологического процесса и, наконец, с появлением признаков репарации соединительнотканых структур. Хотя бронхоальвеолит охватывал значительную часть респираторного отдела легкого, основная часть легочной ткани оставалась без существенных изменений.

Через 2 месяца экспериментального исследования под воздействием медно-цинковой колчеданной руды в почках выявлялись определенные изменения. Прежде всего, наблюдали изменения микроциркуляторного русла почек, проявляющиеся в виде венозной гиперемии с последующим увеличением проницаемости стенок микрососудов. Замещение кровотока в расширенных капиллярах, окружающих канальцы нефрона, усиливали экссудацию, как плазмы крови, так и миграцию лейкоцитов в периваскулярную зону (*рисунок 14ж*).



**Рисунок 14 – Морфологическая структура желудка, тонкого и толстого кишечника, печени, легких и почки крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 60 суток**

*Примечание:* а - слущенные эпителиоциты на поверхности слизистой оболочки желудка; б – скопление лимфоцитов между криптами тонкой кишки; в - диффузная инфильтрация лимфоидных клеток слизистой оболочки толстой кишки; г - гидропическая дистрофия печени и лимфоидное скопление в дольке печени; д – диапедез эритроцитов за пределы сосудистого русла, в перисинусоидальное пространство Диссе; е - десквамация эпителия бронхов, инфильтрация стенок лимфоцитами; ж - венозная гиперемия нефрона почек; з - коллоидоподобное содержимое в канальцах нефрона почек. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр 10, объектив 40.

Очаговая инфильтрация интерстициальной ткани почечных канальцев указывала на тубуло-интерстициальный нефрит, когда клеточный

инфильтрат концентрируется периваскулярно в микроканальцевых пространствах. В участках с признаками хронического пиелонефрита каналцы нефрона были расширены, эпителий уплощен и в просвете каналцев нефрона можно было определить коллоидоподобное содержимое, приводящее к закупорке каналцев нефрона, затрудняющее выделение мочи, то есть развивалась тубулопатия (*рисунок 14з*).

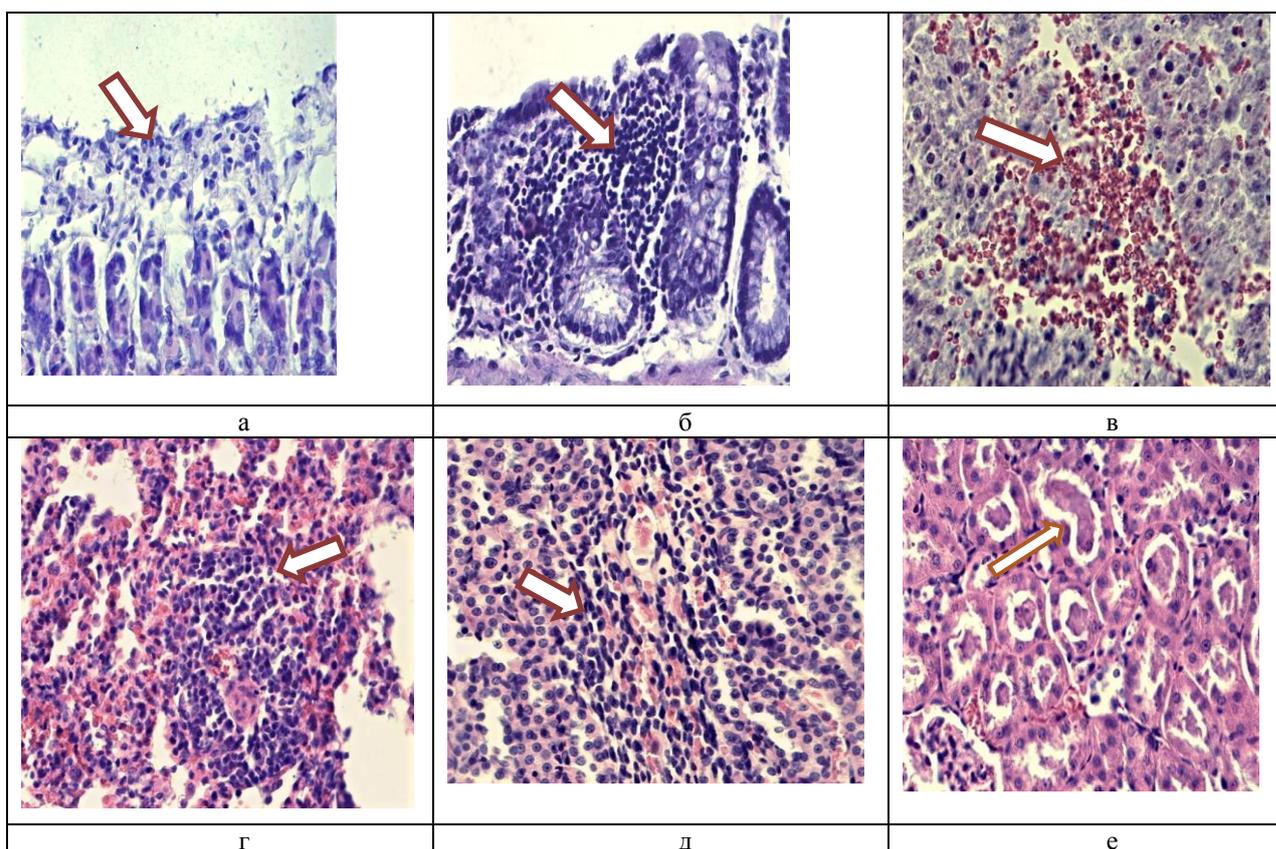
На 90-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды у подопытных животных в желудке на поверхности слизистой оболочки, однослойного призматического железистого эпителия определялись спущенные эпителиоциты с лимфоцитами, встречались увеличенные лимфоидные фолликулы, занимавшие все толщину слизистой оболочки (*рисунок 15а*). В тонкой и толстой кишке присутствовали увеличенные лимфоидные фолликулы, расположенные в слизистой оболочке, они имели диффузное расположение или в виде солитарных лимфоидных фолликул (*рисунок 15б*). Внутريدольковые синусоидные капилляры печени характеризовались полнокровием.

В дольках печени отмечалась токсическая дистрофия гепатоцитов в виде их аутолитического распада с нарушением балочного строения долек печени. При этом преобладала гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов. Основное количество гепатоцитов имело четкую границу и цитолемму, тогда как у некоторых клеток отсутствовали четкие границы, ядра были сильно уплотнены и уменьшены, у некоторых из них ядра были фрагментированы. Цитоплазма гепатоцитов имела ячеистость различного размера. В целом, паренхима печени характеризовалась выраженной разрыхленностью. В междольковых венах триады печени определялись застойные явления с нарушением циркуляции крови (*рисунок 15в*).

На 90-е сутки опыта под воздействием медно-цинковой колчеданной руды значительную часть легочной ткани занимали отеки и клеточная инфильтрация, как воздухоносных путей, так и респираторной части, хотя и сохранялись участки легочной ткани без признаков воспалительного

процесса. По ходу бронхов различного калибра располагались большие скопления лимфоидной ткани, инфильтрирующие слизистую, фиброзно-хрящевую и адвентициальную оболочки. Увеличенные лимфоидные скопления плотно прилегали к однослойному многорядному мерцательному эпителию воздухоносных путей (*рисунок 15г*). В просвете альвеол скапливался экссудат с одиночными клеточными элементами. Межалвеолярные перегородки утолщены не только за счет экссудата, но и за счет мигрировавших макрофагов и лимфоцитов. Капилляры альвеол гиперемизированы с выселением лейкоцитов за пределы кровеносных сосудов. В таких участках воспалительного процесса, как в бронхах, так и во многих альвеолах отмечалось нарушение дренажной функции из-за отека и слущенных эпителиальных клеток, а также за счет выхода лейкоцитов из кровеносных сосудов. В целом определялась гипостатическая бронхопневмония.

Через 3 месяца у подопытных животных, как в корковом, так и в мозговом веществе почки наблюдалась очаговая венозная гиперемия с инфильтрацией интерстициальной ткани клеточными элементами макрофагической системы (*рисунок 15д*). В просветах канальцев нефрона определялись плотные белково-углеводные структуры, заполнявшие просвет нефрона. Участки тубулопатии имели очаговый характер и рядом расположенные почечные канальцы оставались без морфологических изменений (*рисунок 15е*). Таким образом, вышеописанные деструктивные процессы являлись результатом хронической интоксикации организма животных с формированием тубуло-интерстициального нефрита в результате воздействия солей тяжелых металлов медно-цинковой колчеданной руды.

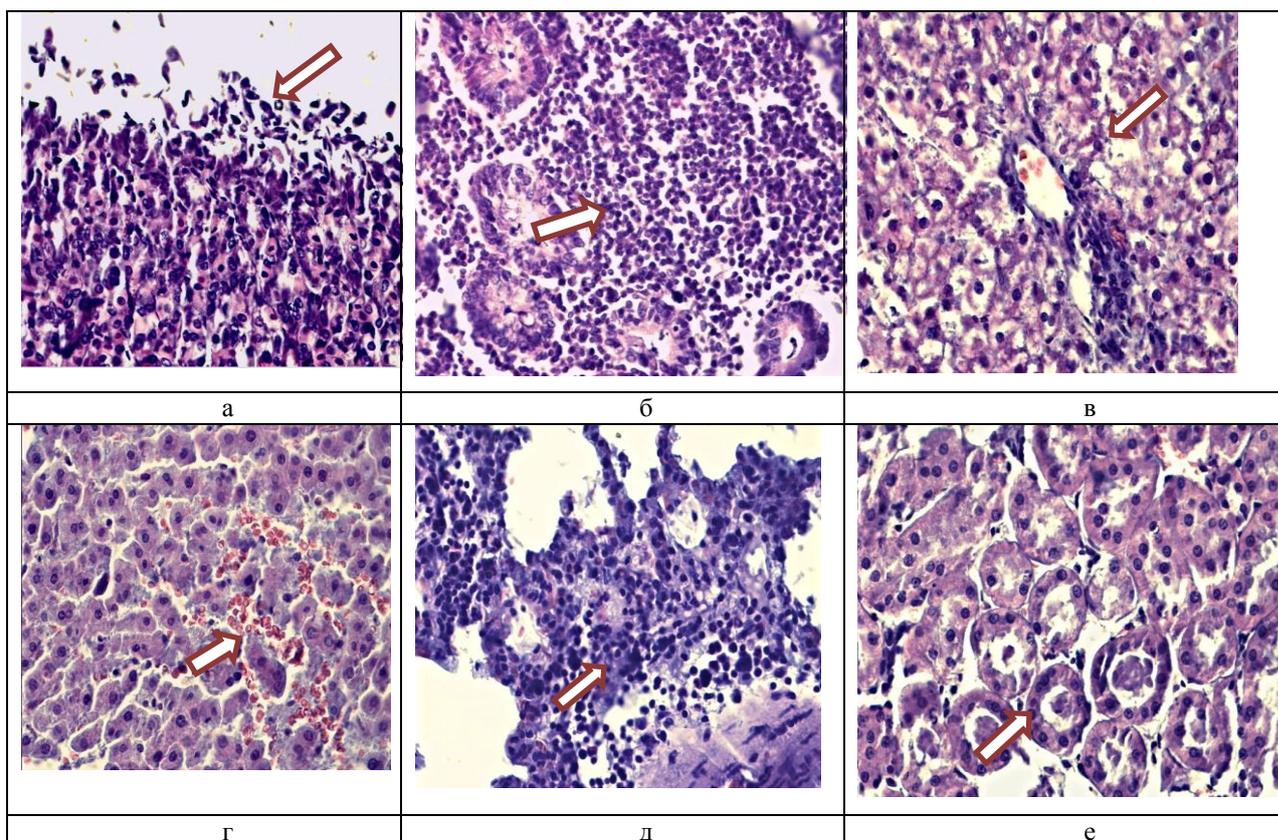


**Рисунок 15 – Морфологическая структура желудка, тонкого и толстого кишечника, печени, легких и почки крыс, подвергнутой воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 90 суток**

*Примечание:* а - слущенные эпителиоциты и лимфоидные клетки на поверхности слизистой оболочки желудка; б - лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки; в - полнокровие синусоидных капилляров и дистрофия гепатоцитов печени; г - инфильтрация лимфоидных клеток и экссудация интерстициальной соединительной ткани легкого; д - инфильтрация лимфоидных клеток стромы почек; е - тубулопатия нефронов почек. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр 10, объектив 40.

К концу эксперимента (120 дней) сохранилась выраженная отслойка (слущивание) однослойного призматического железистого эпителия слизистой оболочки желудка (*рисунок 16а*). В тонкой и толстой кишке опытных животных определялась диффузная инфильтрация, а также очаговое расположение лимфоидных клеток в слизистой оболочке (*рисунок 16б*). Отмечалась токсическая дистрофия печени, проявляющаяся некрозом и аутолитическим распадом, а также жирно-белковым детритом (*рисунок 16в*), встречалась очаговая гиперемия внутридольковых синусоидных капилляров (*рисунок 16г*). В легких сохранились все признаки хронического

воспалительного процесса, наблюдалась экссудация плазмы крови и лимфоидных клеток в интерстициальную соединительную ткань.



**Рисунок 16 – Морфологическая структура желудка, тонкого и толстого кишечника, печени, легких и почки крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 120 суток**

*Примечание:* а - слущивание эпителиоцитов слизистой оболочки желудка; б – формирование лимфоидных фолликулов и признаки некроза слизистой оболочки толстой кишки; в - жирно-белковый детрит гепатоцитов печени; г - очаговая гиперемия внутридольковых синусоидных капилляров печени, признаки аутолиза и некроза гепатоцитов; д – выраженная инфильтрация интерстициальной ткани и кровеносных сосудов легкого лимфоцитами и макрофагами; е - цилиндры в почечных канальцах животных. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр 10, объектив 40.

По ходу крупных кровеносных сосудов и бронхов определялись места скопления макрофагов (*рисунок 16д*). В почках определялись признаки тубулопатии в виде наличия цилиндров в просвете нефронов, за счет слущенных эпителиоцитов, они имели очаговый характер (*рисунок 16е*).

### Резюме по 5-й главе

В проведенных морфологических исследованиях некоторых органов опытных крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной

руды в течение 4-х месяцев, были выявлены признаки воспалительного процесса, динамика развития которого в разных органах имела определенные особенности.

В слизистой оболочке желудка под воздействием медно-цинковой колчеданной руды нарушения наблюдались уже на 30-е сутки: происходило небольшое скопление слущенных и полуразрушенных эпителиальных клеток, которое усиливалось на 60-е сутки. Кроме того к этому сроку увеличилось количество лейкоцитов в собственном слое слизистой оболочки желудка, а также в подслизистой основе слизистой оболочки. Через 3-4 месяца наряду со слущенными эпителиоцитами и лимфоцитами определялись увеличенные лимфоидные фолликулы, занимающие все толщину слизистой оболочки.

В тонком кишечнике животных существенные изменения возникали позднее – на 60-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды, которые проявлялись в деструкции эпителиального слоя слизистой оболочки и инфильтрацией лимфоцитов. В толстой кишке также было увеличено количество лимфоидных групповых скоплений и солитарных фолликул. К концу эксперимента (120-е сутки) в тонкой и толстой кишке опытных животных сохранилась диффузная инфильтрация и фиксировались некротические изменения слизистой оболочки кишечника, носившие очаговый характер.

Воспалительные процессы, вызванные соединениями тяжелых металлов в составе руды, наиболее отчетливо были выражены в печени подопытных животных. Признаки хронической интоксикации животных наблюдались уже через месяц после воздействия медно-цинковой колчеданной руды, когда по ходу триады и внутри дольки печени выявлялись очаги концентрации лимфоидных клеток, а через 60 дней здесь определялись лимфомакрофагальные инфильтраты. При трехмесячном воздействии руды на организм животных развивалась токсическая дистрофия гепатоцитов,

которая к концу эксперимента (120 дней) сопровождалась их некрозом и аутолитическим распадом.

Исследователи Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов и др. изучали токсическое воздействие медно-цинковой колчеданной руды на костную ткань человека и животных. Ученые подтвердили в своих экспериментах на крысах, что хронические заболевания печени и почек взаимосвязаны с нарушением метаболизма костной ткани [3, 4, 50, 64, 106, 147, 150, 160, 162, 169]. В гистологических исследованиях печени подопытных крыс, подвергнутых трехмесячному воздействию медно-цинковой колчеданной руды, определялся токсический гепатит, причиной которого явилось избыточное поступления в организм животных таких элементов, как кадмий, медь, цинк, железо и свинец [32, 86, 90, 121, 168, 171].

Несмотря на то, что в данном эксперименте опытные животные получали руду *per os*, воспалительные процессы наблюдались не только в органах желудочно-кишечного тракта, но и в легочной ткани крыс. Так отмечалось скопление лимфоидной ткани и очаги застоя крови в капиллярах, окружающих альвеолы, инфильтрация лейкоцитов интерстициальной соединительной ткани происходили на 30-е сутки эксперимента. Через 2 месяца под воздействием медно-цинковой колчеданной руды в легочной ткани появлялись признаки бронхопневмонии и определялись все фазы воспалительного процесса. При этом основная часть легочной ткани оставалась без существенных изменений, тогда как на 90-е сутки опыта в значительной части легочной ткани развивался отек и клеточная инфильтрация, как воздухоносных путей, так и респираторной части. Все отмеченные признаки хронического воспалительного процесса в легких сохранялись и на 120-е сутки эксперимента.

Известно, что некоторые металлы, содержащиеся в медно-цинковой колчеданной руде (медь, свинец, кадмий, ртуть, хром), обладают нефротоксичностью [44, 79, 88, 104, 124, 168, 171]. Токсическую нефропатию может вызывать избыточное поступление мышьяка, который также

обнаруживается в составе медно-цинковой колчеданной руды. В нашем эксперименте анализ морфологического строения почки уже на 30-е сутки воздействия руды на организм животных позволил выявить все признаки воспалительного процесса в сети кровеносных капилляров, окружающих каналцы нефрона. Через 2 месяца эксперимента развивался тубуло-интерстициальный нефрит, на что указывала очаговая инфильтрация интерстициальной ткани почечных каналцев. Через 3 месяца у подопытных животных отмечались явления тубулопатии, которые имели очаговый характер. Деструктивные процессы, выявленные в почке вследствие хронической интоксикации организма животных, сохранялись и к концу эксперимента (120 дней).

Таким образом, пероральное введение в организм крыс тяжелых металлов в составе медно-цинковой колчеданной руды привело к их аккумуляции в органах, и, как следствие, к воспалительным изменениям в легочной ткани, в органах желудочно-кишечного тракта и в почках. Можно допустить, что вызванные действием руды деструктивные изменения в указанных органах, косвенно или прямо (снижение продукции эритропоэтина) оказывали влияние на состояние как центрального, так и периферического звена эритрона.

### **Список работ, опубликованных по результатам 5-й главы**

*Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК  
Минобрнауки России*

1. Зиякаева К.Р. Гистоморфологические изменения в различных тканях у крыс при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой / К.Р. Зиякаева, А.Ф. Каюмова, Ф.А. Каюмов // Казанский медицинский журнал. 2020. № 4. С. 524-529. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-524>. Текст электронный (ИФ РИНЦ - 0,44).

2. Зиякаева К. Р. Морфологическое состояние печени крысы в условиях интоксикации рудой / К.Р. Зиякаева, Ф.А. Каюмов, А.Ф. Каюмова // Морфология. 2019. Т. 156, № 6. С. 97. (ИФ РИНЦ - 0,63).

3. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка и тонкой кишки в условиях хронической интоксикации / К.Р. Зиякаева, И.Р. Габдулхакова, О.С. Киселева, Ф.А. Каюмов, А.Ф. Каюмова // Морфология. 2019. Т. 155, № 2. С. 121-122. (ИФ РИНЦ - 0,63).

4. Морфологические изменения в легких у крыс при воздействии медно-цинковой колчеданной руды / К.Р. Зиякаева, И.Р. Габдулхакова, О.С. Киселева, Ф.А. Каюмов, А.Ф. Каюмова // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 116-117. (ИФ РИНЦ - 0,63).

*Публикации в других изданиях*

5. Ответ некоторых внутренних органов и периферической крови на действие медно-цинковой колчеданной руды / К.Р. Зиякаева, И.Р. Габдулхакова, А.Ф. Каюмова, Ф.А. Каюмов, О.С. Киселева, О.В. Самоходова, А.Р. Шамратова // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы VII международной научно-практической конференции (11-13 октября 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 171-174.

## ГЛАВА 6 – РЕЗУЛЬТАТЫ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭРИТРОНА У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ

Эритроцит представляет собой систему взаимодействующих и взаиморегулирующих элементов, поэтому представляет интерес изучение не только реального состояния его отдельных компонентов, но и взаимосвязей между ними. В данном разделе работы мы изучили корреляционные взаимоотношения между показателями центрального и периферического звеньев эритроцита в динамике хронического эксперимента. По матрице данных был проведен корреляционный анализ экспериментальной и контрольной группы. Принимались во внимание только статистически значимые корреляционные взаимосвязи ( $R$ ) с учетом объема непараметрической выборки данных ( $p < 0,05$ ).

Состояние эритроцита оценивали по трем блокам: центральное звено эритроцита (1-й блок), периферическое звено эритроцита (2-й блок) и содержание эритропоэтина (3-й блок).

В 1-м блоке представлены связи между классами эритробластических островков и расчетными коэффициентами интенсивности эритропоэза.

Во 2-м блоке представлены связи между суммарными параметрами эритроцитов (абсолютное количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит) и индивидуальными характеристиками эритроцита (средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците и средняя концентрация гемоглобина в эритроците) и абсолютное количество ретикулоцитов. Со вторым блоком связаны также показатели, которые характеризуют возрастные и функциональные свойства эритроцитов: различные параметры кислотной и осмотической резистентности.

В 3-м блоке включены результаты динамики содержания эритропоэтина – регулятора активности центрального звена эритроцита.

Изучение корреляционных взаимоотношений проводилось между показателями как внутри отдельных блоков, так и между ними.

При корреляционном анализе в первой контрольной группе (для 1, 2 и 3 опытных группах крыс) в центральном звене эритрона установлены положительные корреляции между количеством эритробластических островков разной степени зрелости (*приложение: таблица 29*). Вместе с тем были выявлены отрицательные взаимоотношения показателя созревания эритробластических островков с: ЭОрек ( $R=-0,97$ ), свободными макрофагами ( $R=-0,87$ ), показателем А2 ( $R=-0,87$ ) и показателем А4 ( $R=-0,87$ ). Всего в этом блоке эритрона выявлено 4 обратных и 11 прямых сильных взаимосвязей.

Во 2-м блоке обнаружено 6 положительных корреляций, связывающих все учтенные суммарные и индивидуальные параметры эритроцитов (*приложение: таблица 29*). Данные показатели коррелировали также с параметрами, характеризующими возрастные и функциональные свойства эритроцитов (одна обратная и пять прямых связей). Наличие сильных прямых корреляций между показателями красной крови и положением максимума на кислотной эритрограмме свидетельствовало о наличии следующей закономерности – чем выше устойчивость эритроцитов к действию кислотного гемолитика, тем больше в крови общего количества эритроцитов и содержания в эритроцитах гемоглобина. Кроме того, обнаружены корреляции между долями популяций эритроцитов с разной кислотной устойчивостью.

Анализ интеркорреляций между компонентами разных блоков позволил выявить следующие взаимосвязи. Установлено тесное взаимодействие между суммарными параметрами периферической крови и показателями функциональной активности костного мозга центрального звена эритрона: количество эритробластических островков 1-го и 2-го классов зрелости положительно коррелировало с общим количеством эритроцитов, гематокритом и концентрацией гемоглобина ( $R=0,90$ ). Таким образом, у крыс контрольной группы состояние периферической крови в

полной мере определялось активностью костно-мозгового кроветворения. Взаимосвязи между функциональной активностью костного мозга и параметрами стойкости эритроцитов отражены во взаимодействии соответствующих блоков (*рисунок 17; приложение: таблица 29*). Устойчивость эритроцитов к кислотному гемолитику возрастала при повышении активности эритропоэза, наблюдались сильные прямые корреляции показателя «положение максимума на кислотной эритрограмме» с количеством эритробластических островков: первого класса зрелости ( $R=0,87$ ), второго класса зрелости ( $R=0,87$ ), третьего класса зрелости ( $R=0,87$ ), абсолютным количеством ЭО ( $R=0,87$ ) и показателем «количество эритроцитарных колониеобразующих единиц, вступивших в дифференцировку» (A1) ( $R=0,87$ ).

Наблюдались сильные прямые корреляции между показателями 1-го блока, отражающего активность эритропоэза, и 3-го блока, с содержанием в крови эритропоэтина ( $R=0,9$ ). Количество ЭО1 и ЭО2 классов зрелости, абсолютное количество ЭО и количество свободных макрофагов возрастало по мере увеличения продукции эритропоэтина в крови, и наоборот, при ослаблении его продукции активность костного мозга снижалась ( $R=0,90$ ) [69]. Сильная обратная связь концентрации эритропоэтина в крови наблюдалась в отношении показателя созревания ЭО (A3) ( $R=-0,87$ ) (*рисунок 17*).



**Рисунок 17 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона 1 контрольной группы для крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10, 20 и 30 суток (1, 2 и 3 опытные группы)**

Кроме того, с количеством эритропоэтина обратно коррелировали показатели осмотической и кислотной стойкости эритроцитов ( $R=-0,89$ ).

На 10-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды в первом блоке эритрона взаимоотношения между параметрами отличались от связей данных показателей в контрольной группе. В центральном звене эритрона отсутствовали связи числа ЭО1 и ЭО2 классов зрелости с другими параметрами, что объясняется их исчезновением из костного мозга под воздействием руды. В то же время количество взаимосвязей между остальными параметрами первого блока эритрона возросло и составило 26 прямых сильных корреляций, тогда, как в контрольной группе между параметрами центрального звена наблюдалось 11 прямых корреляций (*приложение: таблица 30*). Как в контрольной, так и в опытной группах на 10-е сутки сохранилась сильная обратная связь между показателем созревания ЭО (А3) и показателем повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (А4) ( $R=-0,94$ ).

Негативное воздействие руды на уровне периферической крови выразилось в резком уменьшении взаимодействия как суммарных, так и индивидуальных характеристик эритроцитов. На 10-е сутки между 6 параметрами определилась только одна прямая сильная корреляция – между количеством эритроцитов и гематокритом ( $R=0,93$ ), тогда как в контроле между всеми количественными и качественными параметрами эритроцитов (6 показателей) было установлено шесть сильных прямых взаимосвязей.

При анализе интеркорреляций между параметрами 1-го и 2-го блоков эритрона было установлено, что под воздействием руды нарушилось взаимодействие между центральным звеном эритрона и суммарными показателями периферической крови (*рисунок 18; приложение: таблица 30*).

В то же время выявлены обратные корреляции среднего объема эритроцитов с количеством ЭО3 класса зрелости ( $R=-0,80$ ), инволюцирующими ЭО ( $R=-0,76$ ), количеством свободных макрофагов ( $R=-0,89$ ), эритробластическими островками, представленными

ретикулоцитарной «коронай» ( $R=-0,87$ ) и абсолютным количеством ЭО ( $R=-0,77$ ).



**Рисунок 18 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 10 суток (1 опытная группа)**

Наблюдалась прямая сильная корреляция между показателем, характеризующим общее количество эритробластических островков, и осмотически высокостойкими эритроцитами ( $R=0,89$ ), такая же прямая связь с осмотически устойчивыми эритроцитами определялась для показателя «эритробластические островки с «коронай» из ретикулоцитов» ( $R=0,89$ ). Отличительной чертой системы корреляции на 10-е сутки эксперимента оказалось наличие сильной положительной связи функциональных показателей эритропоэза А3 и А4 с количеством ретикулоцитов в периферической крови ( $R=0,75$  и  $R=-0,81$ , соответственно). Другой отличительной особенностью явилось отсутствие на 10-е сутки опыта прямой связи между центральным звеном эритрона и уровнем эритропоэтина в крови (рисунок 18).

На 20-е сутки воздействия руды в эксперименте изменения в структуре корреляций центрального звена эритрона, как и в предыдущий срок (10-е сутки), обусловлены отсутствием в костном мозге эритробластических островков первого и второго классов зрелости. В результате, не определялись взаимосвязи параметров 1 блока эритрона с числом ЭО1 и ЭО2 классов зрелости, но при этом сохранились 15 прямых сильных взаимосвязей. В тоже время, внутри 2-го блока эритрона прямые связи между суммарными

параметрами эритроцитов восстановились, и система корреляций вернулась к исходному уровню. Найдены прямые корреляции общего количества эритроцитов с концентрацией гемоглобина ( $R=0,72$ ) и гематокритом ( $R=0,75$ ), средний объем эритроцитов – со средним содержанием гемоглобина в отдельном эритроците ( $R=0,93$ ). Обратные сильные взаимосвязи были обнаружены между популяцией осмотически высокоустойчивых эритроцитов со следующими показателями: общим количеством эритроцитов ( $R=-0,94$ ), гематокритом ( $R=-0,94$ ) и содержанием гемоглобина ( $R=-0,90$ ).

Интеркорреляции между состоянием центрального звена кроветворения и периферической кровью были слабыми и статистически незначимыми (рисунки 19; приложение: таблица 31).



**Рисунок 19 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 20 суток (2 опытная группа)**

В то же время, выявлялись прямые сильные корреляции количества ретикулоцитов в периферической крови с некоторыми параметрами центрального звена эритрона: общим количеством ЭО ( $R=0,94$ ), ЭОЗ класса зрелости ( $R=0,83$ ), резидентными макрофагами ( $R=0,89$ ), общим количеством КОЕэ, вступивших в дифференциацию (А1) ( $R=0,94$ ). Таким образом, связь центрального кроветворения определялась через продукцию ретикулоцитов. На связь центрального звена эритрона с поступлением в кровеносное русло клеток разной степени зрелости указывали прямые сильные взаимосвязи количества ЭО с рядом показателей кислотной резистентности эритроцитов. Так, обнаружены корреляции популяции среднестойких эритроцитов с

показателем абсолютного количества ЭО ( $R=0,83$ ) и функциональным показателем состояния эритропоэза А1 ( $R=0,83$ ), популяция высокостойких эритроцитов положительно коррелировала с показателем А3 ( $R=0,99$ ), обратная связь с А4 ( $R=-0,94$ ). Обратная взаимосвязь обнаружена между популяцией низкостойких эритроцитов и инволюцирующими эритробластическими островками ( $R=-0,83$ ).

На 20-е сутки значительно возросло и число связей параметров центрального звена кроветворения с показателями осмотической стойкости. При этом доля осмотически устойчивых эритроцитов (среднестойкие и высокостойкие) возрастала с увеличением количества свободных макрофагов ( $R=-0,89$ ), ЭО с ретикулоцитами в «короне» ( $R=-0,89$ ) и показателем повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз ( $R=-0,89$ ). С уровнем низкостойких эритроцитов имела место обратная сильная связь: с количеством инволюцирующих ЭО ( $R=0,94$ ), числом свободных макрофагов ( $R=0,83$ ), абсолютным количеством ЭО ( $R=0,83$ ). Как и в предыдущий срок опыта, отсутствовала прямая связь центрального звена эритрона с эритропоэтином.

На 30-е сутки введения медно-цинковой колчеданной руды животным картина взаимосвязей в центральном звене эритрона определялись 22 прямыми сильными корреляциями на фоне отсутствия ЭО1 и ЭО2 классов зрелости (*приложение: таблица 32*). Под воздействием руды, нарушенные ранее (10-е и 20-е сутки опыта) интеркорреляционные связи 1-го блока эритрона с показателями 2-го блока, определяющие количественные и качественные характеристики эритроцитов, и с 3-м блоком эритрона – содержанием ЭПО не восстановились (*рисунок 20; приложение: таблица 32*).

Кроме того, отсутствовала прямая связь параметров центрального звена эритрона с уровнем ретикулоцитов в крови и вместе с тем сохранились обратные взаимосвязи между параметрами 1-го блока с функциональными характеристиками эритроцитов, например ЭО3 класса зрелости отрицательно коррелировали с эритроцитами повышенной стойкости ( $R=-0,72$ ).

На косвенную связь уровня эритропоэтина с кроветворением указывала обратная корреляция продукции эритропоэтина с популяцией высокостойких эритроцитов ( $R=-0,79$ ).



**Рисунок 20 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 30 суток (3 опытная группа)**

Как и в предыдущие сроки (10-е, 20-е сутки опыта), устойчивыми оказались связи между индивидуальными характеристиками эритроцитов (MCV, MCH, MCHC) и их резистентностью к кислотному и осмотическому гемолизам. Эти показатели коррелировали между собой, таким образом, существовали сильные прямые связи функциональных свойств эритроцитов с их размерами и насыщенностью гемоглобином.

В контрольной группе 2 для 4-й и 5-й опытных групп были обнаружены те же взаимодействия внутри и между выделенными блоками, что и в первом контроле (*рисунок 21; приложение: таблица 33*).

В центральном звене эритрона между 12 параметрами определялись 10 прямых и 4 обратных сильных корреляций. В периферическом звене установлены 4 прямые и 4 обратные связи между суммарными и индивидуальными характеристиками эритроцитов, а также 7 прямых и 4 обратных корреляций среди функциональных показателей эритроцитов.



**Рисунок 21 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона контрольной группы 2 для крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 и 60 суток (4 и 5 опытные группы)**

При расчете интеркорреляций в данной контрольной группе установлены прямые сильные связи между параметрами 1-го и 2-го блоков эритрона: количества ЭО1 и ЭО2 классов зрелости – с содержанием гемоглобина ( $R=0,90$ ), с популяцией низкоустойчивых эритроцитов к кислотному гемолитику ( $R=0,90$ ) и с популяцией среднеустойчивых клеток к осмотическому гемолитику ( $R=0,90$ ). Также выявлены обратные корреляции показателя созревания эритропоэза (А3) с содержанием гемоглобина ( $R=-0,90$ ) и популяцией низкоустойчивых эритроцитов ( $R=-0,90$ ).

В данной контрольной группе определялись слабые связи показателя концентрации сывороточного эритропоэтина с числом ЭО3 класса зрелости ( $R=0,50$ ), с количеством свободных макрофагов ( $R=0,60$ ) и ЭО с ретикулоцитарной «коронай» ( $R=0,67$ ).

На 45-е сутки опыта анализ линейных связей в центральном и периферическом звеньях эритрона выявил существенные отличия по сравнению с контролем и предыдущими сроками (10, 20, 30 дней) эксперимента. Так, в центральном звене эритрона было обнаружено малое количество ЭО2 класса зрелости, это привело к появлению прямо пропорциональных связей с ЭОрек ( $R=0,85$ ), с эритробластическими

островками, «корона» которых состояла только из ретикулоцитов ( $R=0,85$ ), с общим количеством ЭО ( $R=0,85$ ) и с количеством КОЕэ, вступивших в дифференцировку - А1 ( $R=0,85$ ). Во втором блоке определялись 3 прямые и 4 обратные сильные связи между количественными и качественными показателями эритроцитов (рисунки 22; приложение: таблица 34), а также 4 прямые и 3 обратные связи между функциональными характеристиками эритроцитов



**Рисунок 22 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 45 суток (4 опытная группа)**

К наиболее важной отличительной особенности структуры корреляций по сравнению с контролем можно отнести изменение характера связей между параметрами центрального и периферического звеньев эритрона. Положительные интеркорреляции между параметрами эритропоэза и показателями периферической крови, свойственные контролю, сменились на отрицательные. Так, например, общее количество эритроцитов, гематокрит и уровень гемоглобина в крови отрицательно коррелировали с абсолютным количеством эритробластических островков ( $R=-0,84$ ,  $R=-0,79$ ,  $R=-0,79$  соответственно) и показателем состояния эритропоэза А1 ( $R=-0,84$ ,  $R=-0,79$ ,  $R=-0,79$ , соответственно). Выявленная картина взаимоотношений позволяет предположить, что по мере возрастания интенсивности эритропоэза уменьшалась численность эритроцитов, гематокрита и содержания

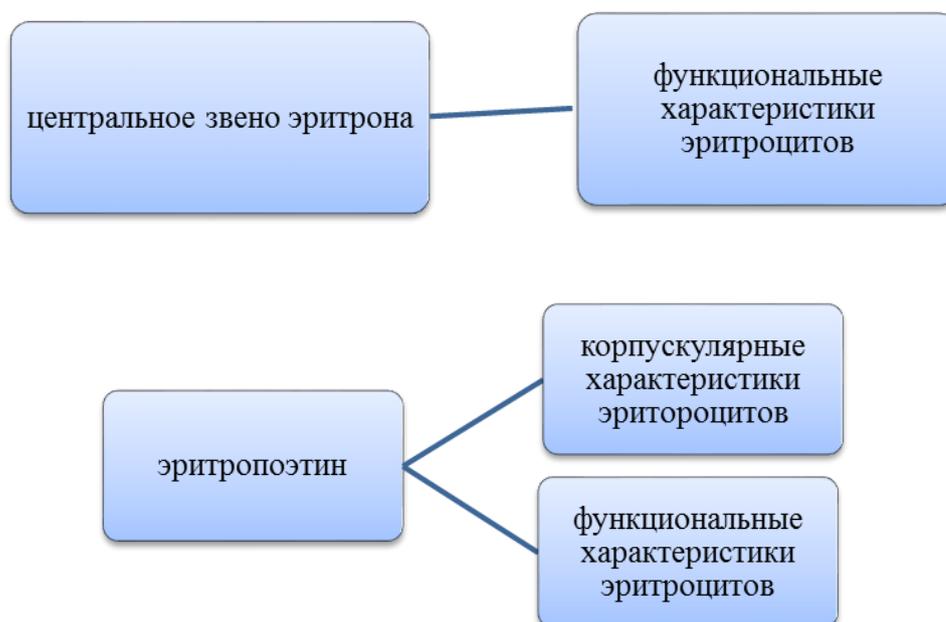
гемоглобина. В то же время были установлены прямые корреляционные связи параметров центрального кроветворения с корпускулярными характеристиками эритроцитов: средний объем эритроцитов имел прямую связь с инволюцирующими ЭО ( $R=0,88$ ), реконструирующими ЭО ( $R=0,88$ ), абсолютным количеством ЭО ( $R=0,79$ ), общим количеством КОЕэ, вступивших в дифференцировку А1 ( $R=0,79$ ), показателем интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз А2 ( $R=0,88$ ). Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (МСН) прямо коррелировало с ЭОрек ( $R=0,83$ ), ЭОабс ( $R=0,83$ ), А1 ( $R=0,83$ ), А2 ( $R=0,83$ ). Следует заметить, выявленные связи наблюдались и на 10-е сутки эксперимента, но были отрицательными.

Характерной чертой явилось наличие сильных прямых связей содержания эритропоэтина с числом ЭОинв ( $R=0,94$ ) и средним объемом эритроцитов ( $R=0,97$ ); и обратной связи – со средней концентрации гемоглобина в эритроците ( $R=-0,91$ ). Следовательно, активизация продукции ЭПО и центрального кроветворения сопровождалась поступлением в русло крупных эритроцитов, которые, очевидно, быстро разрушались, на что указывало обратные взаимосвязи всех суммарных показателей крови с абсолютным количеством эритробластических островков и функциональным показателем эритропоэза А1.

Еще более существенные изменения в структуре корреляций произошли на 60-е сутки. В центральном звене эритрона, как и в предыдущие сроки исследования (10-е, 20-е сутки), отсутствовали ЭО1 и ЭО2 класса зрелости, а число ЭО3 класса зрелости уменьшилось в 3 раза по сравнению с контролем. При этом инволюцирующие ЭО имели прямые сильные связи с ЭОрек ( $R=0,90$ ), со свободными макрофагами ( $R=0,71$ ), с ЭО «корона» которых представлена ретикулоцитами ( $R=0,88$ ), с абсолютным количеством ЭО ( $R=0,95$ ), функциональными показателями эритропоэза А1 ( $R=0,95$ ), и А2 ( $R=0,90$ ).

Во втором блоке эритрона на 60-е сутки опыта определялось минимальное количество связей между суммарными и корпускулярными

параметрами эритроцитов. Одна обратная связь присутствовала между количеством ретикулоцитов и средним содержанием гемоглобина в эритроците ( $R=-0,90$ ). Две прямые сильные связи наблюдались у общего количества эритроцитов с гематокритом ( $R=0,94$ ) и с общим содержанием гемоглобина ( $R=0,94$ ). Три обратные и две прямые сильные связи были установлены между функциональными характеристиками эритроцитов (рисунки 23; приложение: таблица 35).



**Рисунок 23 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 60 суток (5 опытная группа)**

Взаимодействие между звеньями эритрона становилось еще более слабым, чем в предыдущие сроки опыта (10-е сутки, 45-е сутки). В частности, не обнаружилось связи центрального звена эритрона с количественными, качественными и корпускулярными характеристиками периферической крови. В то же время сохранились и стали более многочисленными корреляции показателей центрального звена эритрона с функциональными характеристиками эритроцитов: прямо коррелировали инволюцирующие ЭО с низкостойкими к осмотическому гемолизу эритроцитами ( $R=0,81$ ); реконструирующие ЭО – с осмотически

среднестойкими эритроцитами ( $R=0,79$ ) и с осмотически высокостойкими эритроцитами ( $R=0,81$ ), ЭОсРЦ – с осмотически среднестойкими эритроцитами ( $R=0,76$ ), показатель ЭОабс – с осмотически среднестойкими эритроцитами ( $R=0,71$ ) и осмотически высокостойкими эритроцитами ( $R=0,79$ ). При этом свободные макрофаги обратно коррелировали с осмотически среднестойкими эритроцитами ( $R=-0,76$ ).

На 60-е сутки опыта наблюдались корреляционные связи эритропоэтина с со средней концентрацией гемоглобина в эритроците ( $R=0,95$ ), с популяцией низкостойких эритроцитов к кислотному гемолитику ( $R=-0,71$ ) и с содержанием основной популяции осмотически устойчивых эритроцитов ( $R=-0,74$ ).

Анализ связей в контрольной группе 3 к 75-м и 90-м суткам позволил выявить в центральном звене, как и в первой контрольной группе, прямые сильные корреляции: количество ЭО1 и ЭО2 классов зрелости – с реконструирующими ЭО ( $R=0,90$ ) и с показателем А2 «показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз» ( $R=0,90$ ). Число ЭО3 класса зрелости прямо коррелировало с инволюцирующими ЭО ( $R=0,90$ ). Всего в данном блоке между всеми параметрами обнаружены девять прямых сильных связей (*приложение: таблица 36*). Внутри второго блока, как и в предыдущих контрольных группах, обнаружены связи между суммарными показателями эритроцитов, кроме того, суммарными и корпускулярными параметрами, а также с показателями кислотной стойкости (*рисунок 24*).



**Рисунок 24 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона контрольной группы 3 для крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 и 90 суток (6 и 7 опытные группы)**

При анализе интеркорреляций в третьей контрольной группе в отличие от исходного состояния в первой контрольной группе, взаимосвязи центрального звена с эритропоэтином менее многочисленны, как и во второй контрольной группе: наблюдались сильные прямые связи уровня с числом ЭОрек ( $R=0,9$ ) и показателем А2. Отличием от 1-ой и 2-ой контрольных групп являлось наличие в третьей контрольной группе прямых сильных связей количества ретикулоцитов с суммарными показателями периферической крови, а именно: с общим количеством эритроцитов ( $R=0,93$ ), гематокритом ( $R=0,77$ ), общим количеством гемоглобина ( $R=0,89$ ). Обратные сильные связи наблюдались показателя «количество ретикулоцитов» со средним объемом эритроцитов ( $R=-0,76$ ) и популяцией кислотно высокостойких эритроцитов ( $R=-0,78$ ).

Таким образом, по мере старения животных на третьем месяце эксперимента у крыс контрольной группы более заметно стала проявляться связь между суммарной дыхательной поверхностью красной крови с количеством ретикулоцитов.

На 75-е сутки в 6-й опытной группе крыс в отличие от предыдущих сроков (с 10-х суток по 60-е сутки) существенные изменения коснулись взаимосвязей в центральном звене кроветворения, благодаря тому, что в костном мозге можно было определить редко встречающиеся ЭО1 и ЭО2 классов зрелости, восстановились свойственные контролю прямые сильные связи количества ЭО1 и ЭО2 классов зрелости с числом ЭО3 класса зрелости ( $R=0,85$ ,  $R=0,85$  соответственно) и показателем повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз – А4 ( $R=0,85$ ) (*приложение: таблица 37*). При этом число ЭО1 и ЭО2 классов зрелости обратно коррелировало с количеством инволюцирующих ЭО ( $R=-0,85$ ) и функциональным показателем зрелости эритробластических островков А3 ( $R=-0,86$ ). Наиболее выраженным в количественном отношении (7 корреляций) отличием в данном сроке эксперимента оказались прямые сильные связи содержания ЭОинв: с числом

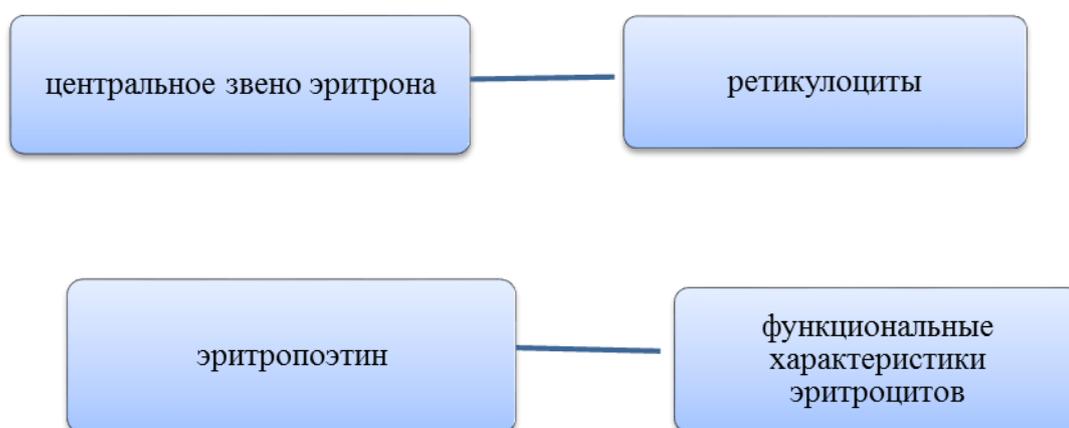
ЭОрек ( $R=0,87$ ), свободными макрофагами ( $R=0,87$ ), ЭО с «коронай» из ретикулоцитов ( $R=0,93$ ), абсолютным количеством ЭО ( $R=0,93$ ), показателем А1 «общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку» ( $R=0,93$ ), показателем А2 «показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз» ( $R=0,87$ ), показателем А3 «показатель созревания ЭО» ( $R=0,81$ ). В свою очередь, показатель А4 имел прямые сильные связи с числом ЭО1 ( $R=0,85$ ) и ЭО2 ( $R=0,85$ ) классами зрелости и обратные сильные связи с 7-ю параметрами: ЭОрек ( $R=-0,87$ ), свободными макрофагами ( $R=-0,87$ ), ЭО с «коронай» из ретикулоцитов ( $R=-0,93$ ), абсолютным количеством ЭО ( $R=-0,93$ ), показателем А1 «общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку» ( $R=-0,93$ ), А2 ( $R=-0,87$ ), А3 ( $R=-0,81$ ).

Во втором блоке эритрона ситуация не изменилась по сравнению с предыдущим сроком: между количественными показателями выявлялись две прямые сильные связи (содержание эритроцитов – гематокрит, ( $R=0,99$ ); гематокрит – содержание гемоглобина, ( $R=0,99$ )). Также определялись прямые сильные связи между корпускулярными характеристиками эритроцитов (средний объем эритроцитов – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах ( $R=0,75$ )), между показателем насыщенности эритроцита гемоглобином и популяцией высокоустойчивых к кислотному гемолитику эритроцитов ( $R=0,79$ ). Сохранились связи между параметрами осмотической и кислотной гемолитической устойчивостью эритроцитов.

На 75-е сутки наряду с некоторой активацией кроветворной функции и ускорением взаимодействия в центральном звене эритрона, наблюдалось установление значимых взаимосвязей между показателями эритропоэза с количеством ретикулоцитов (*рисунок 25, приложение: таблица 37*).

Так, при этом количество ретикулоцитов имело прямые сильные связи с количеством реконструирующих ЭО ( $R=0,81$ ), свободными макрофагами ( $R=0,81$ ) и показателем А2, характеризующий интенсивность вовлечения эритроцитарных колониеобразующих единиц ( $R=0,81$ ), а также обратную связь с числом ЭО3 класса зрелости ( $R=-0,89$ ). Содержание эритропоэтина

прямо коррелировало только со среднестойкими и высокостойкими к осмотическому гемолитику эритроцитами.



**Рисунок 25 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 суток (6 опытная группа)**

На 90-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды восстановление связей внутри 1 блока эритрона, ранее отмеченное на 75-е сутки, продолжилось между параметрами центрального звена эритрона обнаруживались 20 прямых и 5 обратных сильных корреляций (*приложение: таблица 38*). При этом, как и в предыдущий срок, эритробластические островки первого класса зрелости имели прямые сильные связи с другими эритроидными клетками: с ЭО2 класса зрелости ( $R=0,83$ ), реконструирующими ЭО ( $R=0,73$ ), показателем А2 ( $R=0,73$ ) и показателем А4 ( $R=0,80$ ). Кроме того, наблюдались обратные связи ЭО1 и ЭО2 классов зрелости с показателем А3 ( $R=-0,81$ ,  $R=-0,90$  соответственно). Число ЭО2 имело прямую сильную связь с показателем А4 ( $R=0,82$ ). Количество ЭО3 класса зрелости также прямо коррелировало с рядом показателей: ЭОрек ( $R=0,67$ ), ЭО с ретикулоцитами ( $R=0,72$ ), А1 ( $R=0,68$ ), А2 ( $R=0,67$ ), А4 ( $R=0,67$ ).

Между показателями периферической крови сохранились взаимосвязи на том же уровне, как и в предыдущий срок опыта (75-е сутки).

Анализ интеркорреляций на 90-е сутки, в отличие от картины на 60-е и 75-е сутки опыта, выявил наличие связи между параметрами центрального и

периферического звеньев эритрона. Прямые сильные корреляции гематокрита и количества гемоглобина с эритробластическими островками, «корона» которых состояла из ретикулоцитов ( $R=0,73$  и  $R=0,72$ , соответственно) свидетельствовали о том, что поддержание функции красной крови в периферическом звене обеспечивалось за счет ЭОсРЦ. Это можно рассматривать как альтернативный путь дыхательной функции крови и проявление адаптации организма к хронической интоксикации рудой (рисунки 26).



**Рисунок 26 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 90 суток (7 опытная группа)**

Наиболее характерной чертой, отличающей структуру корреляций при 3-месячном воздействии руды, явилось установление прямых сильных корреляций содержания эритропоэтина: с количеством ретикулоцитов ( $R=0,79$ ), с параметрами периферической крови: с гематокритом ( $R=0,74$ ), концентрацией гемоглобина ( $R=0,81$ ); с кислотной стойкостью эритроцитов ( $R=0,79$ ); а также с эритробластическими островками, представленными только ретикулоцитами ( $R=0,81$ ). Таким образом, восстановление продукции ЭПО, начиная с 60-х суток, сопровождалось к 90-м суткам, как усилением взаимодействия с центральным звеном эритрона, так и влиянием эритропоэтина на состояние периферической крови.

В контрольной группе 4-го месяца эксперимента в центральном звене эритрона наблюдались 9 прямых и 4 обратных сильных связей между изучаемыми параметрами. Взаимосвязи не имели существенных отличий от предыдущих контрольных групп (рисунок 27; приложение: таблица 39).



**Рисунок 27 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона контрольной группы 4 для крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 и 120 суток (8 и 9 опытные группы)**

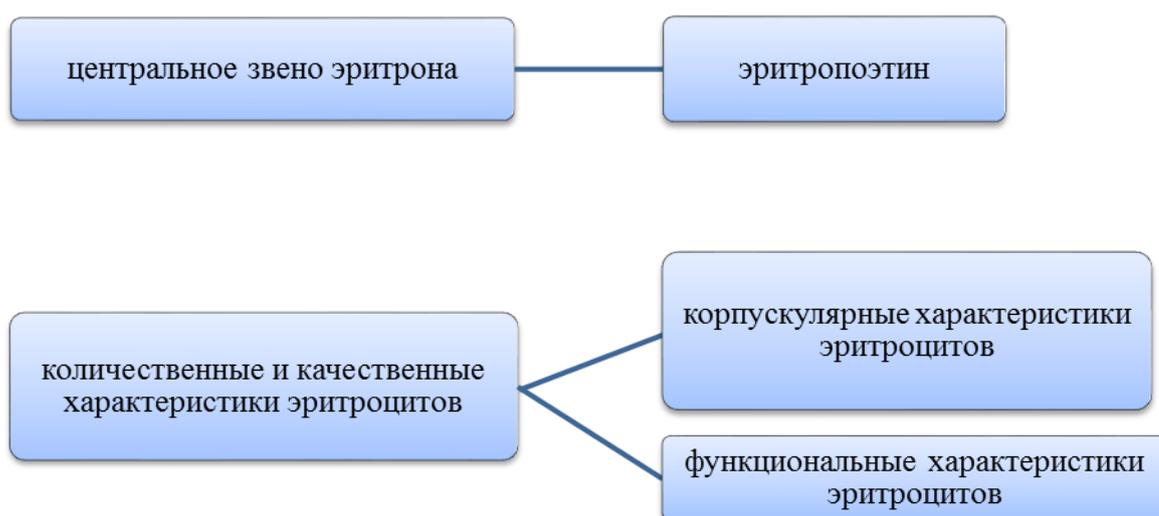
Во втором блоке эритрона сохранились такие же корреляции, как в предыдущих контрольных группах. Наблюдались взаимодействия между количественными и корпускулярными характеристиками эритроцитов, а также присутствовали прямые сильные связи между функциональными параметрами эритроцитов.

В отличие от исходного контроля, в четвертой контрольной группе взаимодействия параметров центрального звена эритрона с количественными и индивидуальными характеристиками эритроцитов были слабыми. Сохранились связи между 1-м блоком эритрона и функциональными характеристиками эритроцитов. Наблюдались взаимосвязи центрального и периферического звеньев с количеством эритропоэтина.

На 105-е сутки (8 опытная группа) длительной хронической интоксикации между параметрами в центральном звене не выявлялись корреляции ЭО1 и ЭО2 с другими показателями эритропоэза, обусловленные малочисленностью этих эритробластических островков. Сильные прямые взаимосвязи числа ЭО3 класса зрелости формировались с

инволюцирующими ЭО ( $R=0,83$ ), со свободными макрофагами ( $R=0,89$ ), с абсолютным количеством ЭО ( $R=0,83$ ) и показателем А1 ( $R=0,83$ ).

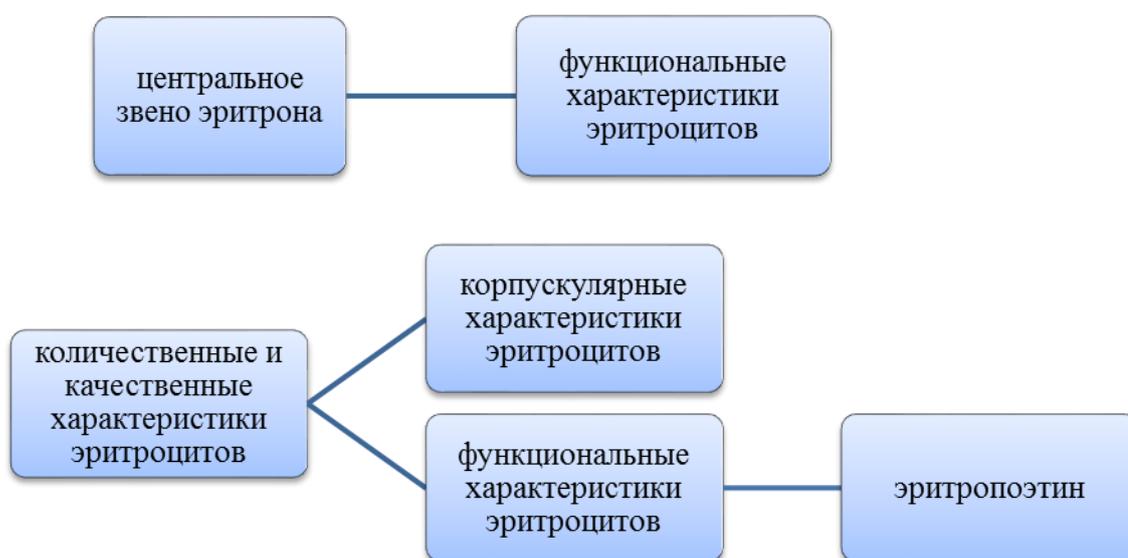
Во втором блоке эритрона усилились связи суммарных и корпускулярных характеристик эритроцитов. Насыщенность эритроцита гемоглобином обратно коррелировала с: количеством эритроцитов ( $R=-0,75$ ), гематокритом ( $R=-0,85$ ), общим содержанием гемоглобина ( $R=-0,85$ ), популяцией среднестойких эритроцитов к осмотическому гемолитику ( $R=-0,79$ ). Тенденция к снижению взаимодействия между параметрами центрального звена эритрона и периферической кровью продолжала усиливаться, выражаясь в наличии только отрицательных взаимосвязей. Так, средняя концентрация гемоглобина в эритроците обратно коррелировал с: числом ЭОЗ класса зрелости ( $R=-0,88$ ) и свободными макрофагами ( $R=-0,97$ ). Обратные взаимоотношения между данными параметрами обозначали, что, с увеличением числа ЭОЗ класса зрелости и свободных макрофагов, уменьшалась насыщенность эритроцитов гемоглобином (*рисунок 28; приложение: таблица 40*).



**Рисунок 28 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 105 суток (8 опытная группа)**

На 105-е сутки эксперимента количество эритропоэтина прямо коррелировало с числом реконструирующихся ЭО ( $R=0,83$ ) и показателем интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз ( $R=0,83$ ). Связи продукции эритропоэтина с состоянием периферической крови, свойственные предыдущему сроку, здесь не выявлялись.

На 120-е сутки у крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды, наблюдалось усиление взаимосвязей между параметрами центрального звена по сравнению с предшествующим сроком (16 прямых связей против 13 на 105-е сутки) за счет появления одиночных эритробластических островков второго класса зрелости и формирования их связей с другими компонентами в костном мозге. Во втором блоке эритрона сохранились связи между суммарными показателями эритроцитов, но ослабли их корреляции с корпускулярными характеристиками эритроцитов (рисунки 29; приложение: таблица 41).



**Рисунок 29 – Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 120 суток (9 опытная группа)**

Однако на фоне наличия прямых корреляций внутри 1-го и 2-го блоков эритрона, взаимодействие между центральным и периферическим звеньями эритрона, судя по уменьшению соответствующих интеркорреляций,

практически не наблюдалось. Можно отметить лишь наличие прямых сильных корреляций популяции осмотически среднестойких эритроцитов с числом ЭО2 ( $R=0,89$ ), ЭО3 ( $R=0,83$ ), ЭОрек ( $R=0,83$ ) и ЭОабс ( $R=0,94$ ). Популяция осмотически высокостойких эритроцитов прямо коррелировала с числом ЭО1 ( $R=0,83$ ), ЭО3 ( $R=0,83$ ), ЭОрек ( $R=0,83$ ) и со свободными макрофагами ( $R=0,89$ ).

К концу эксперимента (120-е сутки) статистически значимые отрицательные взаимосвязи продукции эритропоэтина установлены с популяцией повышенной стойкости эритроцитов к кислотному гемолитику ( $R=-0,93$ ).

### **Резюме по 6-й главе**

Известно, что в норме продукция зрелых эритроцитов осуществляется при участии эритроидных предшественников костного мозга. Эритропоэз представляет собой постоянный и непрерывный процесс образования и восстановления клеток эритрона, главной функцией которых является снабжение тканей кислородом [30, 69, 84]. Клеточная основа эритропоэза состоит из дифференциации, пролиферации и созревания эритроидных предшественников в костном мозге с последующим выходом эритроцитов в циркуляцию крови. Основным регулятором эритропоэза, контролирующим функциональную активность эритрона, является эритропоэтин. Главной функцией периферического звена эритрона является снабжение тканей кислородом, которое осуществляется при помощи гемоглобина, входящего в состав эритроцитов.

В норме насыщенность гемоглобином эритроцитов, обеспечивающих выполнение дыхательной функции, определяется численностью и объемом клеток, а также зависит от их устойчивости к действию гемолитических факторов. Это подтверждается наличием значимых прямых сильных корреляций между количественным и качественным составом красной крови,

корпускулярными характеристиками крови и параметрами их гемолитической резистентности.

Тесные положительные корреляции между численностью ЭО разной степени зрелости (показатели ЭО1, ЭО2 и ЭО3) отражают последовательность процесса пролиферации, дифференцировки, прохождения морфологически типичных стадий и окончательного созревания, завершающегося выходом в циркуляцию зрелых эритроцитов.

Сложные взаимоотношения и взаимодействия между центральным звеном эритрона, периферической кровью и продукцией эритропоэтина, выражаются в наличии большого числа связей между показателями этих трех составляющих эритрона.

В ходе проведенного нами исследования установлено, что численность эритробластических островков разной степени зрелости (ЭО1, ЭО2, ЭО3, ЭОабс.) образует сильные прямые корреляции с общим количеством эритроцитов, гематокритом и содержанием гемоглобина, что свидетельствует о постоянно протекающем процессе образования и восстановления компонентов периферического звена эритрона.

Экзогенным фактором эритрона является эритропоэтин, играющий ключевую роль в приспособлении организма к метаболическим потребностям в кислороде. Обнаруженные у крыс контрольной группы тесные прямые корреляции ЭПО с количеством пролиферирующих классов ЭО (ЭО1, ЭО2), с абсолютным количеством ЭО и свободными макрофагами подтверждает роль ЭПО, как физиологического регулятора эритропоэза.

На 10-е сутки под воздействием руды в костном мозге исчезли ЭО1 и ЭО2 классов зрелости, то есть приостанавливался процесс деления проэритробластов, присоединенных к костномозговым макрофагам. Образование новых предшественников эритробластов происходило на основе костномозговых макрофагов, уже имевших эритроидную «корону». Причиной отсутствия пролиферирующих ЭО, очевидно, явилось двукратное снижение продукции ЭПО на 10-е сутки воздействия медно-цинковой

колчеданной руды, что и повлекло за собой нарушение связи содержания эритропоэтина с компонентами центрального звена эритрона. Согласно данным литературы при низкой концентрации ЭПО эритроидные предшественники погибают от апоптоза [69]. В то же время взаимодействие между ЭО более поздних стадий созревания и функциональными показателями эритропоэза усилились, что можно расценивать, как компенсаторную реакцию на обеспечение кислородно-транспортной функции в условиях дефицита ЭПО и пролиферирующих эритробластов. На этом фоне ослабли взаимодействия между показателями периферической крови (как суммарных, индивидуальных, так и функциональных характеристик), а также их корреляции с параметрами центрального кроветворения. Вместе с тем выявлялись не свойственные контролю корреляции параметров эритропоэза с содержанием ретикулоцитов. Это означало, что выход в сосудистое русло незрелых форм эритроцитов был напрямую взаимосвязан с показателем созревания ЭО (А3) и показателем повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (А4).

Ослабление дыхательной функции крови, обусловленное значимым снижением основных параметров красной крови, и развивающаяся вследствие этого гипоксия, явилась стимулом для усиления продукции ЭПО (содержание на 20-е сутки выросло в 2 раза по сравнению с предыдущим сроком). Очевидно, следствием этого можно считать многочисленные прямые сильные корреляции между параметрами эритропоэза с концентрацией в крови ретикулоцитов и с параметрами, характеризующими стойкость эритроцитов. Можно допустить, что возрастание продукции ЭПО способствовало активизации компонентов костного мозга, причастных к созреванию и выходу в сосудистое русло незрелых молодых форм, более устойчивых к воздействию кислотного и осмотического гемолитика.

Тенденции в структуре взаимосвязей, отмеченные на 20-е сутки, в целом, сохранились и на 30-е сутки. Основная особенность этих изменений заключалась в том, что при отсутствии молодых очагов кроветворения в

костном мозге, оставшиеся звенья эритропоэза определяли качество клеток, в частности, отражали повышенную устойчивость мембраны эритроцитов к осмотическому гемолитику.

На 45-е сутки, несмотря на незначительное восстановление числа ЭО2 класса зрелости, кардинально изменилась картина взаимосвязей между центральным звеном эритрона и суммарными параметрами красной крови, которая проявилась в обратных связях содержания эритроцитов, гемоглобина и гематокрита с компонентами костного мозга, что можно расценивать, как неспособность эритрона поддерживать состояние периферической крови за счет стимуляции эритропоэза, т.е. можно говорить о неэффективности процесса эритропоэза в условиях принудительного токсического воздействия на организм животного. В то же время усилились взаимодействия между ЭОинв, ЭОрек и ЭОабс, свободными макрофагами, функциональными показателями эритропоэза А1 и А2, а также концентрации эритропоэтина с объемом эритроцитов и содержанием в них гемоглобина. Активизация продукции ЭПО и центрального звена кроветворения сопровождалась поступлением в русло крупных эритроцитов, которые, очевидно, быстро разрушались. Оживление кроветворения способствовало, таким образом, увеличению дыхательной поверхности отдельных клеток, что отражалось в возрастании на 45-е сутки размера эритроцитов и их насыщенности гемоглобином.

На 60-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды вызвало угнетение эритропоэза «de repeto», так как в костном мозге отсутствовали пролиферирующие ЭО, число ЭО3 класса зрелости уменьшилось в 2,4 раза, а показатель созревания эритробластических островков увеличился в 2,4 раза. Отсутствие связи концентрации эритропоэтина с показателями центрального звена свидетельствовало об ослаблении взаимодействия между звеньями эритрона вследствие рассогласования его деятельности в результате негативного воздействия руды.

На 75-е сутки эксперимента наряду с некоторой активизацией кроветворной функции и усилением взаимодействия в центральном звене эритрона, наблюдалось установление значимых взаимосвязей между показателями эритропоэза с количеством ретикулоцитов.

Активизация эритропоэтической функции, продолжалась на 90-е сутки опыта и сопровождалась тенденцией к восстановлению связей между компонентами центрального и периферического звеньев эритрона, а также корреляций концентрации содержания ЭПО с показателями функциональной активности костного мозга и периферической кровью.

Адаптация организма к токсическому воздействию руды однако носила временный характер. На 105-е сутки воздействия руды по сравнению с контролем значительно снизилась продукция эритропоэтина, уменьшилось абсолютное количество ЭО и увеличился показатель длительности созревания ЭО. Эти изменения сопровождалось ослаблением взаимосвязей между параметрами центрального звена эритрона и параметрами периферической крови.

К концу эксперимента (120 дней) на фоне продолжающегося снижения продукции ЭПО уменьшалось его регулирующее влияние на все звенья эритрона. Это сопровождалось снижением абсолютного количества ЭО. Связи центрального звена кроветворения с состоянием периферической крови проявлялись в наличии многочисленных корреляций компонентов костного мозга со стойкостью эритроцитов, при этом результатом активизации эритропоэза явилось значительное снижение устойчивости, как зрелых, так и высокостойких циркулирующих эритроцитов. Продукция эритропоэтина не достигала нужного уровня, что вело к апоптозу клеток. Для выполнения дыхательной функции в сосудистое русло поступали молодые клетки (ретикулоциты), мембрана которых быстро подвергалась разрушению.

Таким образом, несмотря на развитие адаптационных реакций организма к токсическому воздействию руды, наблюдалась утрата

пластичности функциональной системы эритрона, обусловленной снижением регулирующего влияния эритропоэтина на процесс кроветворения. В результате этого снижалась пролиферативная активность клеток, замедлялся процесс созревания эритроидных предшественников, уменьшалась устойчивость клеточной мембраны. Следствием этих изменений явилось уменьшение числа циркулирующих эритроцитов, насыщенность гемоглобином и их стабильность по отношению к гемолитикам. В конечном счете, ослабление дыхательной функции крови, резко снижающее уровень доставки кислорода тканям, может служить причиной напряжения механизмов адаптации организма животных, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение механизмов развития металлиндуцированной патологии и возможных путей ее коррекции является чрезвычайно важным для Республики Башкортостан, которая занимает второе место в Уральском регионе по промышленному потенциалу и является крупнейшим индустриальным центром России. Особую опасность для работников, занятых в горнодобывающей и горноперерабатывающей промышленности, а также для людей, проживающих в окрестностях этих предприятий, представляют тяжелые металлы: ртуть, свинец, кадмий, кобальт, медь, цинк, железо и др. В малых количествах эти элементы, входящие в состав биологических активных веществ, регулируют процессы жизнедеятельности, но в то же время, накапливаясь в органах и тканях, они способны спровоцировать в них развитие морфологических и функциональных изменений, нарушающих естественный ход физиологических процессов и, в конечном итоге, наносящих существенный вред здоровью. Токсическое воздействие тяжелых металлов сопровождается развитием патологических изменений в структуре костной ткани, вызывает нарушение функций печени, почек, нервной системы и др. [63, 64, 86, 87, 107, 116, 152].

Важнейшей системой в организме, обеспечивающей доставку кислорода тканям, является сложная и чрезвычайно чувствительная к негативным воздействиям система эритрона, включающая в себя циркулирующие и депонированные эритроциты, органы кроветворения и кроверазрушения, а также целый каскад цитокиновых реакций, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и созревание эритроидных клеток. Очевидно, что детальное изучение костномозгового кроветворения и морфофункционального состояния зрелых эритроцитов в организме, подверженном хроническому воздействию токсических техногенных факторов, позволит установить возможные последствия и определить

наиболее эффективные пути коррекции повреждающего действия тяжелых металлов на систему эритрона [10, 32, 68, 69, 70, 73, 86, 89].

Токсическое действие соединений тяжелых металлов на эритропоэз было описано и ранее, но эти исследования касались, в основном, лишь феноменологических аспектов тормозящего эритропоэз действия [121, 139, 163, 174].

В нашей работе в условиях *in vivo* мы создали экспериментальную модель хронической интоксикации организма солями тяжелых металлов, с помощью которой, гематологическими, цитологическими, морфологическими иммунологическими и биохимическими методами изучили особенности токсического влияния медно-цинковой колчеданной руды на центральное и периферическое звенья эритрона. Объектом для изучения костномозгового эритропоэза в нашем исследовании стал эритробластический островок – морфофункциональное клеточное образование, состоящее из центрально расположенного макрофага, окруженного многослойной «коронай» развивающихся эритроидных клеток (от проэритробластов до ретикулоцитов). Для того, чтобы оценить последовательность волн амплификации, а также скорость дифференцировки и созревания эритробластов, мы классифицировали ЭО по классам зрелости, подсчитывали число ЭО, содержащих в своей «короне» только ретикулоциты, а также определяли количество свободных костномозговых макрофагов. Для объективной оценки состояния эритропоэза мы применяли расчетные коэффициенты, позволяющие косвенно оценить количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, скорость созревания эритробластов в ЭО и интенсивность повторного вовлечения макрофагов в процесс формирования ЭО.

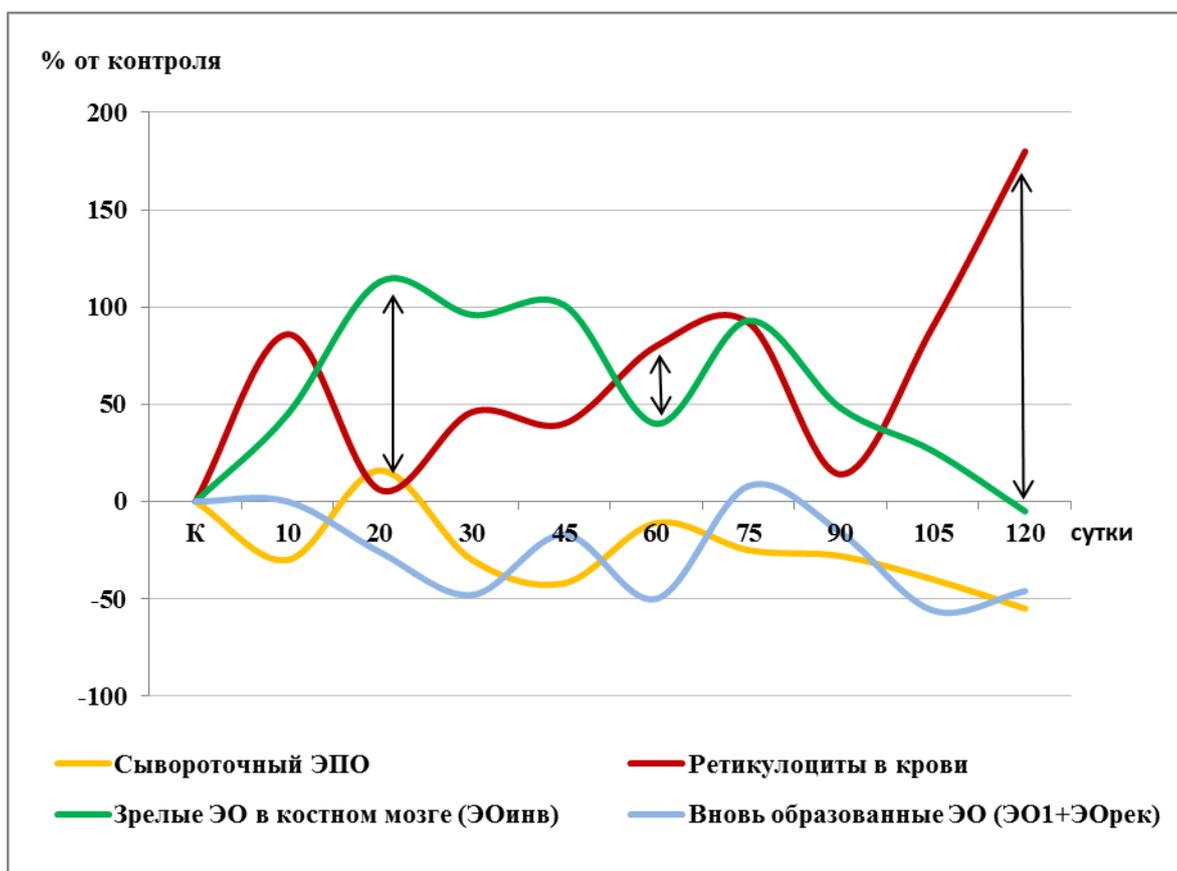
Предельно допустимые концентрации солей тяжелых металлов, которые перорально вводили подопытным животным, оказались фатальными для процесса новообразования ЭО. Уже на 10-е сутки из костного мозга крыс, получающих медно-цинковую колчеданную руду, исчезли островки

1 класса зрелости, в норме постоянно образующиеся на основе контактов свободных костномозговых макрофагов с КОЕэ или проэритробластами.

В результате прекращения эритропоэза *de novo* в костном мозге на всем протяжении эксперимента обнаруживалось увеличенное число свободных (резидентных) макрофагов, так как из-за торможения пролиферативных процессов в центральном звене эритрона они просто оказались невостребованными.

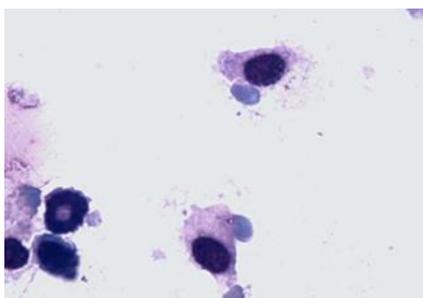
Кроме того, поскольку в костном мозге не происходило формирования новых молодых ЭО, по мере нарастания интоксикации уменьшалось количество созревающих островков (ЭО 2 и 3 классов), и, в целом, в гемопоэтической ткани преобладали процессы инволюции, о чем свидетельствовало постоянное увеличение числа ЭОинв. Под действием токсических компонентов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде, замедлялись как темп вовлечения КОЕэ в эритропоэз, так и процесс созревания эритроидных клеток в ЭО. Несмотря на то, что пополнение пула ретикулоцитов обеспечивалось только за счет реконструкции эритропоэза, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз снижался на протяжении всего эксперимента, свидетельствуя об отсутствии компенсаторной реакции эритрона на хроническую интоксикацию [38, 39].

Характерные черты волнообразной динамики эритропоэза у крыс, подвергающихся ежедневной интоксикации вредными компонентами медно-цинковой колчеданной руды, особенно ярко видны при расчете значений в процентах от контрольного уровня (*рисунок 30*). В первые 10 суток ответной реакцией костного мозга на введение тяжелых металлов стал выброс ретикулоцитов в периферическую кровь, произошедший, несмотря на снижение продукции эритропоэтина почками. В этот же период в костном мозге стало нарастать количество инволюцирующих ЭО, в которых созревание эритроидных клеток замедлилось, и к 20-м суткам компенсаторная ретикулоцитарная реакция прекратилась.



**Рисунок 30 – Особенности эритропоэза в костном мозге животных, подвергающихся хроническому воздействию медно-цинковой колчеданной руды (показатели представлены в % от контрольных значений)**

Следующая попытка костного мозга компенсировать нарушенную функцию системы транспорта кислорода наблюдалась между 60-ми и 75-ми сутками, но и она к 90-м суткам сменилась торможением выхода ретикулоцитов из «короны» ЭО в периферическое русло. Полное разблокирование процесса созревания красных клеток крови произошло только на 120 сутки, когда накопленные в зрелых ЭО ретикулоциты смогли покинуть костный мозг. В результате этого количество ЭОинв вернулось к норме, поскольку макрофаги, составляющие основу зрелых островков, освободились от своей ретикулоцитарной «короны» (рисунок 31).



**Рисунок 31 – «Раздевшиеся» макрофаги, ретикулоциты которых ушли в кровяное русло. 120 сут введения руды**

На диаграмме (*рисунок 30*) видно (голубая и зеленая линии), что поначалу повторное формирование новых ЭО вокруг центральных макрофагов, ранее имевших эритроидную «корону», происходило независимо от колебаний темпа созревания эритробластов, и только после 45 суток эти два процесса – эритропоэз *de repeto* и окончательная дифференцировка – синхронизировались. Мы рассуждаем здесь только о реконструкции эритропоэза, поскольку в результате проведенных экспериментов было установлено, что новообразование островков в костном мозге животных, получающих медно-цинковую колчеданную руду, практически полностью прекращается.

Обнаруженные нами изменения в эритроидном ростке кроветворения у подопытных животных представляют собой характерный ответ эритроидной ткани на токсическое воздействие. Угнетение эритропоэза *de novo* и одновременная активация реконструкции ЭО, т.е. эритропоэза *de repeto*, наблюдаются после введения бензола или аллоксана, при ожоговой интоксикации, при остром лучевом воздействии [17, 18, 94, 95].

Мы полагаем, что угнетение эритропоэза, происходящее при непрерывной интоксикации организма компонентами медно-цинковой колчеданной руды, возникло под влиянием нескольких патофизиологических механизмов. Непосредственной причиной нарушения пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток могло стать изменение активности транскрипционных факторов, определяющих фенотип эритроидных клеток. Например, показано, что соединения мышьяка, ранее считавшиеся

исключительно стимулирующими эритропоэз веществами, на самом деле обладают двухфазным действием, связанным с изменением функций транскрипционного фактора GATA-1. При этом ингибирующий эритропоэз эффект As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> проявляется не только вследствие снижения экспрессии белка теплового шока 70, необходимого для целостности GATA-1, но и в результате подавления активации фактора STAT5 с последующим снижением экспрессии генов-мишеней Vcl-X и гликофорина A [19, 33]. Кроме того, под воздействием мышьяка происходит активация апоптотического механизма, приводящего к расщеплению эритроидных факторов транскрипции Tal-1 и GATA-1, целостность которых необходима для выживания и дифференцировки эритроидных клеток. В последние годы получены сведения о том, что еще одним механизмом нарушения функции STAT5 при интоксикации мышьяком является ингибирование процесса фосфорилирования этого белка [144, 176]. Изменения, обнаруженные нами в количественном и качественном составе ЭО, несомненно, были связаны и с нарушением функций костномозговых макрофагов, вокруг которых должна образовываться эритроидная «корона». Прекращение формирования ЭО *de novo* могло развиваться вследствие снижения способности макрофагов к миграции в гемopoэтической ткани. Тяжелые металлы, в частности кобальт, подавляют этот процесс путем активации в макрофагальных клетках матриксной металлопротеиназы-9 [185, 186], а мышьяк тормозит экспрессию генов макрофагальных хемокинов MMP9, MMP12, CCL22, SPON2 и CXCL2 [129].

Кроме того, токсические компоненты, входящие в состав медно-цинковой колчеданной руды (ртуть, кобальт и хром) вызывают в макрофагах усиление продукции тормозящих эритропоэз цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-1 [126, 147].

Воздействие тяжелых металлов сказывается и на фагоцитарной функции макрофагов, необходимой для завершения созревания эритроидных клеток – фагоцитоза ядер, вытолкнутых эритроблaстами. Например, мышьяк

начинает угнетать фагоцитарную способность макрофагов уже через 18 часов после воздействия [184].

Причина наблюдаемой в наших экспериментах негативной динамики эритропоэза в ЭО, возможно, кроется также в снижении продукции почечного эритропоэтина. Экспрессию эритропоэтиновой мРНК и продукцию самого эритропоэтина, даже в условиях гипоксии, подавляют кадмий и кобальт путем угнетения активности транскрипционного фактора HIF-1 (индуцируемый гипоксией фактор-1) [25, 142, 154]. При этом кадмий вызывает редокс /протеасомозависимую деградацию белка HIF-1альфа, снижая активность HIF-1 и подавляя гипоксическую индукцию индуцируемых гипоксией генов, в том числе и гена эритропотина [135]. Не исключено также, что свою роль в угнетении эритропоэза сыграло нарушение обмена железа в организме животных, получавших медно-цинковую колчеданную руду. Снижение количества сывороточного железа у подопытных животных, регистрируемое на протяжении всего эксперимента, возможно, было связано с усилением синтетической функции печени, пытающейся справиться с интоксикацией путем продукции железосодержащих детоксикационных ферментов, за счет которой сывороточное железо потреблялось клетками печени активнее, чем в норме. Кроме того, у животных, подвергшихся хроническому воздействию медно-цинковой колчеданной руды, снижение концентрации железа в сыворотке могло быть обусловлено уменьшением всасывания его в тонком кишечнике вследствие конкурентной повышенной абсорбции меди и цинка. Хроническое введение в организм медно-цинковой колчеданной руды, вызывающее замедление процесса созревания эритроидных клеток в костном мозге, сопровождалось сдвигами и в периферическом звене эритрона. Уже на 10-е сутки на фоне ретикулоцитоза снижалась концентрация гемоглобина, а на 30-е сутки, помимо этого, уменьшались количество эритроцитов и гематокрит. Пониженный уровень эритроцитарных индексов сохранился на относительно стабильном уровне в течение всего срока 4-х месячного

исследования. Одновременно, начиная с 30-х суток, возрастал объем отдельных эритроцитов, но уменьшалась насыщенность эритроцитов гемоглобином, свидетельствуя о снижении эффективности доставки кислорода клеткам организма.

Воздействие руды на клеточном уровне, возможно, реализовывалось через влияние ее токсических компонентов на мембраны циркулирующих эритроцитов. Существует мнение, что клеточная мембрана является основной мишенью токсического воздействия тяжелых металлов благодаря способности функциональных групп белковых молекул связывать ионы металлов [10, 11, 29, 45, 56, 59, 60, 167, 173]. В данном исследовании анализ эритрограмм стойкости эритроцитов к гемолитикам выявил уже на 10-е сутки опыта снижение осмотической резистентности эритроцитов, которое сохранилось и в последующие сроки. Учитывая, что снижение резистентности происходило на фоне увеличения среднего объема эритроцитов, можно допустить, что причина возрастания объема эритроцитов кроется в инициированном компонентами руды нарушении трансмембранного переноса воды с последующим разбуханием и гемолизом клеток. Интенсификация гемолиза клеток и, соответственно, их усиленное разрушение непосредственно в циркуляции, могло также способствовать снижению общей численности эритроцитов. С другой стороны, пополнение сосудистого русла функционально неполноценными клетками могло опосредоваться негативным воздействием медно-цинковой колчеданной руды на мембранные белки эритроидных клеток-предшественников на стадии их созревания в костном мозге. На это указывает, в частности, анализ кислотной резистентности мембраны эритроцитов, показавший уменьшение общего времени гемолиза и доли высокостойких эритроцитов при интоксикации экспериментальных животных медно-цинковой колчеданной руды.

В проведенном нами исследовании установлено развитие воспалительного процесса и некротических изменений в органах,

выполняющих детоксикационные функции – желудочно-кишечном тракте, легких и почках. Очевидно, что поражение почек сопровождалось снижением их эритропоэтинсинтезирующей функции. Доказано, что кадмий подавляет выработку этого гормона в почках за счет прямого токсического воздействия, накопления железа и разрушения перитубулярного аппарата, продуцирующего эритропоэтин [155].

Отдельного внимания заслуживает обнаруженный нами феномен миграции лимфоидных клеток в паренхиматозные органы и слизистые оболочки, происходящей при хронической интоксикации животных медно-цинковой колчеданной рудой. Недавнее исследование, проведенное канадскими учеными, доказало, что кобальт и хром усиливают миграцию Т-лимфоцитов [126].

В 70-х годах прошлого века было установлено, что Т-лимфоциты не только защищают организм от чужеродных антигенов, но и регулируют морфогенез, поддерживая механизмы обновления тканей в физиологических условиях и запуская при необходимости резервную программу репаративной регенерации (морфогенетическая функция Т-лимфоцитов) [96, 99]. Показано, что Т-лимфоциты могут продуцировать вещества, повышающие резистентность клеток к гипоксии [62, 98]. Так, если через 20 ч после внесения хлорида кобальта в культуру наблюдалась массовая гибель клеток, то при добавлении кондиционированной среды, полученной при культивировании нормальных Т-лимфоцитов, уровень АТФ в клетках восстанавливался [62, 96, 97].

Как известно, процессы перестройки взаимоотношений между компонентами систем, обеспечивающих гомеостаз целостного организма животных, подвергнутых воздействию экстремальных факторов, можно оценить на основе анализа структуры корреляционных связей [111]. В нашей работе были получены данные о том, что у животных контрольной группы взаимодействие между основными звеньями эритрона: костномозговым кроветворением, периферической кровью и продукцией эритропоэтина,

выражается в наличие большого числа связей между показателями этих трех составляющих эритрона. Так, последовательность процессов пролиферации, дифференцировки, прохождения морфологически типичных стадий и окончательного созревания эритроцитов описывается тесными положительными корреляциями между численностью ЭО разной степени зрелости. В свою очередь, стабильное состояние периферической крови отражают значимые прямые корреляции между количественным и качественным составом красной крови, корпускулярными характеристиками крови и параметрами их гемолитической резистентности. Существенно, что в норме постоянно протекающий в костном мозге процесс образования и восстановления компонентов периферического звена эритрона проявлялся в наличие сильных прямых корреляций численности эритробластических островков разной степени зрелости с общим количеством эритроцитов, гематокритом и содержанием гемоглобина. У крыс контрольной группы обнаружены прямые связи количества пролиферирующих классов ЭО, абсолютного количества ЭО и свободных макрофагов с концентрацией эритропоэтина в сыворотке крови, что подтверждает роль эритропоэтина, как физиологического регулятора эритропоэза.

Под влиянием медно-цинковой колчеданной руды система взаимосвязей параметров эритрона заметно модифицировалась. На 10-е сутки эксперимента не выявлялась связь между содержанием эритропоэтина в сыворотке и компонентами центрального звена эритрона, что выражалось в остановке процесса деления проэритробластов, присоединенных к костномозговым макрофагам. Вместе с тем взаимосвязь между количеством ЭО более поздних стадий созревания и функциональными показателями эритропоэза усилилась, что в условиях дефицита эритропоэтина и пролиферирующих эритробластов может свидетельствовать о стремлении кроветворной ткани к развитию компенсаторных реакций. Одновременно среди показателей опытных групп животных наблюдалось ослабление

взаимодействия параметров центрального кроветворения с показателями периферической крови.

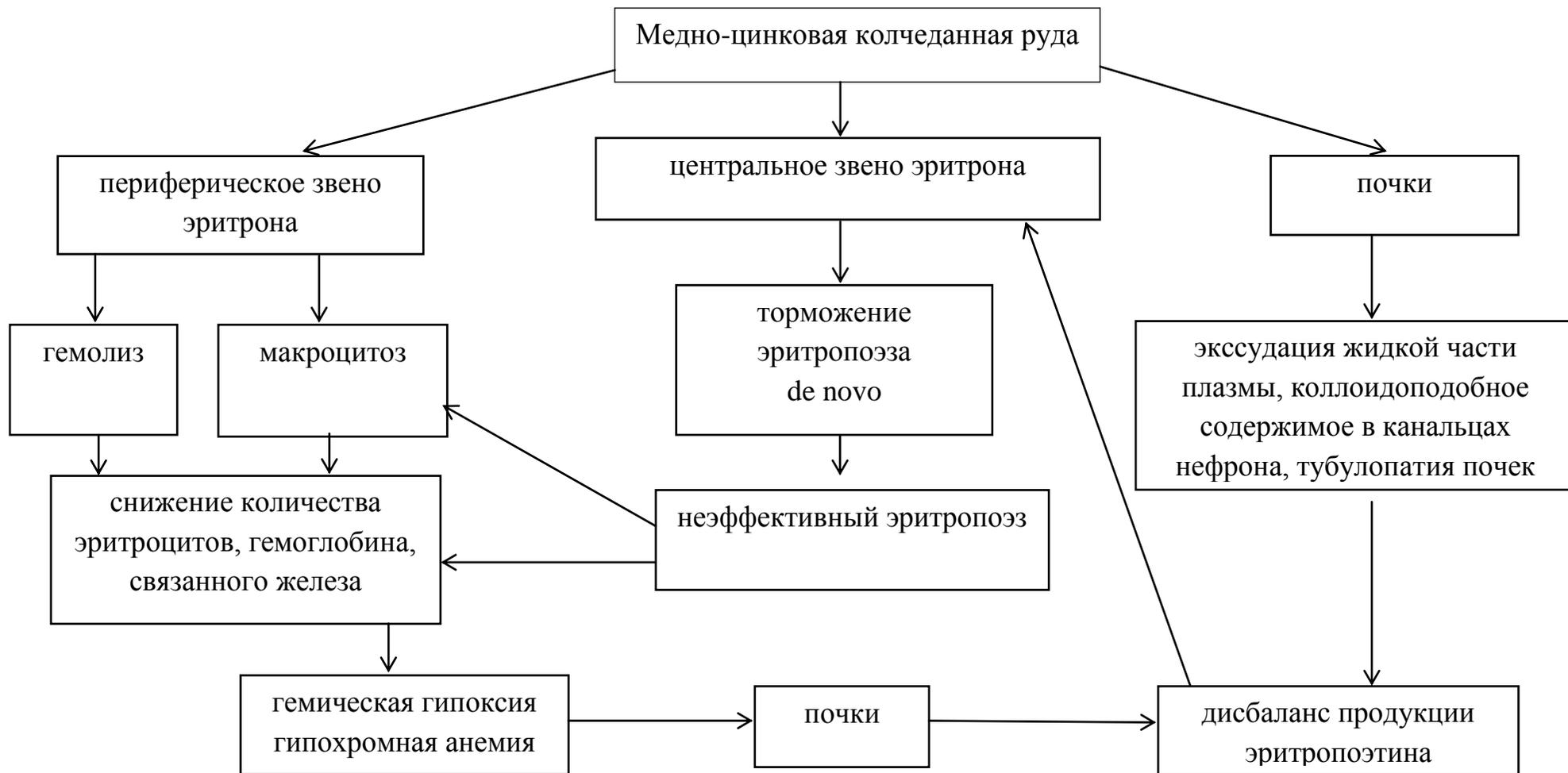
Гипоксия, обусловленная снижением функциональной активности красной крови, явилась стимулом для усиления продукции эритропоэтина, наблюдаемого на 20-е сутки. Очевидно, это способствовало выходу в сосудистое русло молодых устойчивых форм, что проявилось в формировании многочисленных корреляций между параметрами эритропоэза с концентрацией в крови ретикулоцитов и с параметрами, характеризующими стойкость эритроцитов. Однако стимуляция эритропоэза в условиях токсического воздействия оказалась неэффективной, что на 45-е сутки эксперимента выразилось в обратных связях содержания эритроцитов, гемоглобина и гематокрита с компонентами костного мозга. Наблюдаемая на 75-90-е сутки некоторая активизация кроветворной функции сопровождалась усилением взаимодействия в центральном звене эритрона и установлением значимых прямых взаимосвязей между показателями функциональной активности костного мозга и периферической кровью.

Вместе с тем адаптация организма к токсическому воздействию руды носила временный характер. К 105-м суткам эксперимента на фоне снижения продукции эритропоэтина, уменьшения абсолютного количества ЭО и увеличения длительности созревания ЭО, отмечалось ослабление взаимосвязей между параметрами центрального звена эритрона и периферической крови. Продолжающееся на 120-е сутки снижение продукции эритропоэтина и снижение абсолютного количества ЭО сопровождалось снижением устойчивости циркулирующих эритроцитов. При оценке корреляционных взаимоотношений это проявлялось в многочисленных связях показателей активности эритроидного ростка костного мозга с гемолитической стойкостью эритроцитов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что хроническое воздействие тяжелых металлов и других токсических компонентов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде, вызывало существенные

нарушения в функционировании всех изученных звеньев эритрона и взаимодействия между ними. Снижение продукции эритропоэтина, обусловленное токсическим поражением почек, ослабляло его регулирующее влияние на процесс костномозгового эритропоэза. Торможение процессов формирования ЭО и замедление созревания эритроидных клеток, нарушение устойчивости клеточных мембран и другие факторы приводили к снижению численности циркулирующих эритроцитов, уменьшению насыщенности их гемоглобином и снижению гемолитической устойчивости. Напряжение механизмов адаптации организма и истощение его резервных возможностей в результате ослабления дыхательной функции красной крови и развивающейся гипоксии тканей у животных, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды, способствовало развитию патологических изменений в органах и нарушению функций эритрона – одной из главных систем поддержания жизнедеятельности.

Нарушения в крови, их взаимосвязь с органами дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а также компенсаторного ответа в центральном и периферическом звеньев эритрона в длительном модельном эксперименте представлены нами в нижеследующей схеме (*рисунок 32*).



**Рисунок 32 – Схема нарушений в эритроне и почках крыс, вызванных хронически воздействием медно-цинковой колчеданной руды**

## ВЫВОДЫ

1. В начальный период интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой полностью прекратилось образование эритробластических островков (эритропоэз *de novo*), в более поздние сроки (к концу эксперимента) процесс образования эритробластических островков поддерживался за счет эритропоэза *de repeto*, при этом, не достигал контрольных значений.

2. Морфологические и функциональные изменения в эритроидной ткани, вызванные медно-цинковой колчеданной рудой, привели к накоплению в костном мозге свободных макрофагов и эритробластических островков, содержащих в своей «короне» только ретикулоциты.

3. При хронической интоксикации организма медно-цинковой колчеданной рудой ответная реакция центрального звена эритрона развивалась на фоне снижения содержания эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови.

4. В условиях хронического воздействия медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте динамика показателей периферического звена эритрона имела волнообразный характер с заметным ростом к концу опыта количества ретикулоцитов.

5. Под влиянием медно-цинковой колчеданной руды изменились функциональные характеристики эритроцитов периферической крови: снижалась их осмотическая резистентность, уменьшалось общее время кислотного гемолиза, а также снижалась доля высокоустойчивых клеток.

6. Хроническая интоксикация медно-цинковой колчеданной рудой привела к выраженным воспалительным и дегенеративным изменениям в органах (печень, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт), обеспечивающих детоксикационную функцию у экспериментальных животных.

7. В динамике хронического модельного токсического воздействия руды модифицировались взаимоотношения между показателями центрального и периферического звеньев эритрона: наблюдаемые в начале эксперимента положительные корреляционные связи к концу эксперимента сменились на отрицательные, что свидетельствовало о дисрегуляции в системе эритрона.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о существующей опасности развития патологии со стороны системы крови, что подтверждают необходимость постоянного контроля показателей красной крови у лиц, длительно контактирующих с медно-цинковой колчеданной рудой в производстве, а также у лиц, проживающих в горнозаводских зонах.

2. В результате возникновения патологических изменений со стороны системы крови рекомендуется проводить исследования развернутой картины крови с обязательным расчетом эритроцитарных индексов, которые позволят оценить уровень и активность костно-мозгового кроветворения у лиц, длительно контактирующих с медно-цинковой колчеданной рудой в производстве, а также у лиц, проживающих в горнозаводских зонах.

3. В связи с развитием патологических изменений, в некоторых внутренних органах рекомендуется проводить биохимические исследования крови, мочи, ультразвуковые исследования печени и почек, как органов, обеспечивающих детоксикационную функцию, во время регулярных профессиональных осмотрах у лиц, длительно контактирующих с медно-цинковой колчеданной рудой в производстве, а также, при необходимости, у лиц, проживающих в горнозаводских зонах.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БОЕэмег	бурстобразующая единица эритроцитарно-мегакариоцитарная
БОЕэ	бурстобразующая единица эритроцитарная
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ИЛ-3	интерлейкин 6
ИЛ-9	интерлейкин 9
КОЕэ	колониеобразующая единица (клетка) эритроцитарная
КОЕгммэ	гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарная
преКОЕгммэ	преколониеобразующая единица гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарной
КОЕэозэ	колониеобразующая клетка эозинофильно-эритроцитарная
КОЕэрмег	колониеобразующая клетка эритроцитарно-мегакариоцитарная
КОЕмег	колониеобразующая клетка мегакариоцитарная
КОЕэоз	колониеобразующая клетка эозинофильная
КОЕэ	колониеобразующая клетка эритроцитарная
КСФ-ГМ	колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный
КСФэ	колониестимулирующий фактор эритроцитарный
МЦКР	медно-цинковая колчеданная руда
ФСК	фактор стволовой клетки
ЦМЭО	целлюлярный матрикс эритробластического островка
ЭО	эритробластический островок
ЭОинв	инволюцирующий эритробластический островок
ЭОрек	реконструирующийся эритробластический островок
ЭПО	эритропоэтин
ЭЦМ	экстрацеллюлярный матрикс

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдрахманова, Е.Р. Биосреды человека и болезни в условиях антропогенеза в Южном Зауралье / Е.Р. Абдрахманова, А.С. Рахимкулов, Н.А. Борисова // Вестник Оренбургского государственного университета. 2011. № 15 (134). С. 6-9.
2. Абрашова, Т.В. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник / Т.В. Абрашова, Я.А. Гушин, М.А. Ковалева. Санкт-Петербург: Изд-во «ЛЕМА», 2013. 116 с.
3. Аврунин, А.С. Иерархически организованная модель взаимосвязи клеточных и тканевых механизмов обмена кальция между костью и кровью / А.С. Аврунин, Л.К. Паршин // Морфология. 2013. Т. 143, № 1. С. 076-084.
4. Аглетдинов, Э.Ф. Влияние полиметаллической пыли медно-цинковых колчеданных руд на состояние минерального обмена и костной ткани / Э.Ф. Аглетдинов, Н.В. Нургалеев, Е.Р. Фаршатова // Вестник Оренбургского государственного университета. 2011. № 15 (134). С. 15-18.
5. Аллаярова Г.Р. Гигиеническая оценка опасности воздействия горнорудных предприятий на окружающую среду и организм человека: автореф. дис. ... кандидата биологических наук; специальность 14.02.01 – гигиена / Аллаярова Гузель Римовна. Москва, 2013. 24 с.
6. Аскарлов Р.А. Оценка риска здоровью населения горнодобывающего региона при воздействии комплекса химических факторов окружающей среды // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. № 1. С. 20-24.
7. Бакиров, А.Б. Опыт оценки риска здоровью населения горнорудных территорий, обусловленного водным фактором / А.Б. Бакиров, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев // Медицина труда и экология человека. 2016. № 2. С. 5-13.
8. Бактыбаева, З.Б. Эколого-гигиеническая оценка загрязнения поверхностных и подземных вод Зауралья Республики Башкортостан / З.Б. Бактыбаева, Р.А. Сулейманов Т.К. Валеев // Здоровье населения и среда обитания. 2017. № 7. С. 14-17.

9. Белан Н.Е. Медико-биологические особенности горнорудных районов // Вестник Оренбургского государственного университета. 2005. Вып. 5. С. 112-117.
10. Брин В.Б. Экспериментальная терапия изменений кровообращения и содержания электролитов при кадмиевой интоксикации / В.Б. Брин, К.Г. Митцев, О.Т. Кабисов, А.К. Митцев // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 4. С. 25-27.
11. Большой, Д.В. Изучение распределения металлов между различными фракциями крови при экспозиции Zn, Cd, Mn и Pb in vitro // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2009. Т. 18, № 4. С. 71-75.
12. Бузулина, В.П. Биохимические маркеры резорбции кости, регуляция остеокластогенеза и костных потерь после пересадки печени / В.П. Бузулина, И.А. Пронченко, И.П. Ермакова // Остеопороз и остеопатии. 2013. № 1. С. 18-23.
13. Валеев, Т.К. Материалы эколого-гигиенических исследований качества водных объектов на территориях горнорудного района / Т.К. Валеев, Р.А. Сулейманов, Н.Н. Егорова // Вода: химия и экология. 2015. № 3. С. 30-33.
14. Васильцова, И.В. Толерантность животных в условиях моделирования загрязнения среды тяжелыми металлами / И.В. Васильцова, Т.И. Бокова // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2016. № 3. С. 120-124.
15. Вишняков, А.И. Ультраструктура клеток костного мозга цыплят при воздействии свинца // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 3. С. 43-49.
16. Водяницкий, Ю.В. Нормативы содержания тяжелых металлов и металлоидов в почвах // Почвоведение. 2012. № 3. С. 368–375.
17. Волчегорский, И.А. Антианемическое действие реамберина в остром периоде аллоксанового диабета у крыс / И.А. Волчегорский, Н.В. Тишевская, Е.В. Дементьева // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. № 71 (6). С. 23-27.
18. Волчегорский, И.А. Влияние "средних молекул", выделенных из плазмы крови интактных и обожженных животных, на клеточный состав культур

эритробластических островков костного мозга / И.А. Волчегорский, Н.В. Тишевская, Д.А. Кузнецов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2002. № 2. С. 30-36.

19. Воргова Л.В. Об изменении эритробластических островков костного мозга у животных при сочетании тепловых и мышечных нагрузок / Л.В. Воргова, Ю.М. Захаров // Физиологический журнал СССР имени И.М. Сеченова. 1990. Т. 76, № 2. С. 200-206.

20. Временные гигиенические нормативы содержания некоторых химических элементов в основных пищевых продуктах: утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 30.09.1981, № 2450-81. Москва, 1981. 72 с.

21. Гарипова, Р.Ф. Прогнозирование микроэлементного загрязнения территории с использованием методов статистического анализа и биотестирования // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2010. № 3. С. 213-216.

22. Гарипова, Р.Ф. Биотестирование в экологическом мониторинге с использованием эпигенетической оценки: методические рекомендации. Оренбург: Изд. центр Оренбург. гос. аграр. ун-та, 2011. 28 с.

23. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. Ростов на Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1990. 224 с.

24. Гематология: национальное руководство / под редакцией О.А. Рукавицына. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 784 с.

25. Геворкян, Н.М. Влияние предварительного введения суммарной РНК клеток костного мозга на динамику восстановления эритропоэза у крыс после острого гамма-облучения / Н.М. Геворкян, Н.В. Тишевская, А.А. Болотов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161, № 5. С. 670-673.

26. Гоженко, А.И. Влияние дихлорида ртути на осмотическую резистентность эритроцитов / А.И. Гоженко, Л.М. Шафран, В.И. Колиев // Нефрология. 2009. Т. 13, № 4. С. 80-85.

27. Гольдберг, Е.Д. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.В. Удут. Томск: Изд-во «Нац. исслед. Томский гос. ун-т», 1996. 282 с.

28. Гольдберг, Е.Д. Динамическая теория регуляции кроветворения и роль цитокинов в регуляции гемопоеза / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.В. Жданов // Медицинская иммунология. 2011. Т. 3, № 4. С. 487-497.

29. ГОСТ 51301–99. Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрические методы определения содержания токсических элементов (Cd, Pb, Cu, Zn). Москва: Госстандарт России, 02.08.1999, № 230-ст. 39 с.

30. Губеева, Е.Г. Морфологические и биохимические особенности ингаляционного отравления аммиаком / Е.Г. Губеева, В.А. Спиридонов, А.Н. Зубкова // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. № 2. С. 32-35.

31. Давлетгареева, Г.Р. Влияние элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде, на антиоксидантную систему печени / Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26079> (дата обращения: 09.08.2017). Текст электронный.

32. Дизрегуляторная патология / под редакцией академика Российской академии медицинских наук Г.Н. Крыжановского. Москва: Изд-во «Медицина», 2002. 631 с.

33. Захаров, Ю.М. Кроветворение и возможные механизмы его токсических поражений / Ю.М. Захаров, А.Ф. Каюмова, Ф.Х. Камилов // Здравоохранение Башкортостана. 1994. № 4. С.67-81.

34. Захаров, Ю.М. Новые методы исследования эритропоэза у человека и животных // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2002. № 3. С.3-6.
35. Захаров, Ю.М. О природе торможения эритропоэза при тепловых воздействиях / Ю.М. Захаров, И.Ю. Мельников, А.Г. Рассохин // Вестник Тюменского государственного университета. 2014. № 6. С. 95-107.
36. Захаров, Ю.М. Регуляция эритропоэза в эритробластических островках костного мозга // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2011. Т. 97 (9). С. 980-994.
37. Захаров, Ю.М. Роль обратных связей в регуляции эритропоэза // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2006. № 9. С.1033-1045.
38. Захаров, Ю.М. Черты информационной сигнализации, регулирующей гемопоэз / Ю.М. Захаров // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2002. № 6. С.58-60.
39. Захаров, Ю.М. Эритробластический островок / Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин. Москва: Медицина, 2002. 280 с.
40. Зинина, О.Т. Влияние некоторых тяжелых металлов и микроэлементов на биохимические процессы в организме человека // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. Хабаровск, 2001. № 4. С. 99-105.
41. Зобнин, Ю.В. Острые токсические нейропатии // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 106-110.
42. Иванов, В.И. Роль факторов окружающей среды в формировании патологии пищеварительного тракта у детей / В.И. Иванов, В.Р. Рылова, Г.Н. Хафизова // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90, № 4. С. 590-593.
43. Игнатъев, В.К. Анализатор стойкости эритроцитов / В.К. Игнатъев, В.К. Никитин, А.В. Храмов // Вестник Волгоградского государственного университета. 2010. № 13. С. 151–157.
44. Ильинских, Н.Н. Роль высокого содержания кадмия в природной среде в патологических изменениях эритроцитов крови жителей республики Алтай /

Н.Н. Ильинских, С.А. Козлова, Е.Н. Ильинских // Известия Томского политехнического университета. 2010. Т. 317, № 1. С. 184-187.

45. Ильясова, Р.Р. Определение ионов тяжелых металлов методом атомно-абсорбционной спектроскопии в плазме крови при интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой / Р.Р. Ильясова, Ю.Н. Саптаров, О.А. Князева // Вестник Башкирского университета. 2018. № 23 (2). С. 316-322.

46. Кайгородов, Р.В. Хемозкологические, физико-химические и биохимические свойства почв транспортной зоны урбанизированных экосистем / Р.В. Кайгородов, Е.И. Попова // Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2017. Вып. 3. С. 131-137.

47. Камилов, Р.Ф. Кислотная и осмотическая резистентность эритроцитов / Р.Ф. Камилов, Д.Ф. Шакиров, В.П. Кудрявцев // Вятский медицинский вестник. 2007. № 4. С. 106-108.

48. Камилов, Ф.Х. Остеопороз: влияние химических факторов производственной среды на метаболизм костной ткани / Ф.Х. Камилов, Е.Р. Фаршатова, И.А. Меньшикова. Уфа: Изд-во «ГУП РБ Уфимский полиграфкомбинат», 2015. 311с.

49. Каримов, Р.Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты эритроцитов, костного мозга, сыворотки крови и печени при интоксикации полихлорированными бифенилами / Р.Р. Каримов, И.Р. Габдулхакова, О.В. Самоходова, А.Ф. Каюмова // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10, № 6 (60). С. 44-48.

50. Каримова, Л.К. Определение приоритетных загрязнителей пищевых продуктов, произведенных в зоне влияния горнодобывающего предприятия Республики Башкортостан / Л.К. Каримова, З.Ф. Шарафисламова, Т.К. Ларионова // Башкирский химический журнал. 2008. Т. 15, № 3. С. 161-162.

51. Касаткина, Т.Б. Этика экспериментальных исследований животных в космической биологии и медицине / Т.Б. Касаткина, А.С. Капланский // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2002. № 2. С. 17-21.

52. Каюмов, Ф.А. Атлас по гистологии: учебное пособие / Ф.А. Каюмов. Уфа: Дизайн Пресс, 2012. 208 с.

53. Каюмова, А.Ф. Нарушения в системе крови, вызванные гербицидом – аминной солью 2,4-Дихлорфеноксиуксунной кислоты : диссертация доктора медицинских наук: специальность 14.03.03 – патологическая физиология / Каюмова Алия Фаритовна. Челябинск, 1996. 289 с.

54. Каюмова, А.Ф. Отдаленные последствия эритропоэза в эритробластических островках костного мозга крыс после воздействия полихлорированных бифенилов в дозе 1/20 LD50 / А.Ф. Каюмова, И.Р. Габдулхакова, А.В. Богданова // Вятский медицинский вестник. 2017. № 1 (53). С. 33-38.

55. Коваль, Ю.И. Повышение пределов толерантности сельскохозяйственной птицы при использовании «Тиофана М» / Ю.И. Коваль, Т.И. Бокова // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2016. № 3. С. 115-120.

56. Козак, М.В. Возрастные изменения осмотической резистентности / М.В. Козак // Вестник Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского. 2010. № 2 (2). С. 648-652.

57. Козинец, Г.И. Клетки крови и костного мозга (цветной атлас) / Г.И. Козинец. Москва: МИА, 2004. 203 с.

58. Козинец, Г.И. Кровь и инфекция / Г.И. Козинец, В.В. Высоцкий, В.М. Погорелов. Москва: Триада-фарм, 2001. 445 с.

59. Колосова, И.И. Влияние ацетата свинца, солей тяжелых металлов на репродуктивную функцию // Вестник проблем биологии и медицины. 2013. Т. 2 (103), вып. 3. С. 13-18.

60. Кочарли, Н.К. Влияние ионов тяжелых металлов на мембранную устойчивость эритроцитов в норме и при различной патологии организма / Н.К. Кочарли, С.Т. Гумматова, Х.Д. Абдуллаев // Фундаментальные исследования. 2012. № 11. С. 299-303.

61. Лиходеева, В.А. Влияние нейрометаболических препаратов на кислотно-резистентность эритроцитов дизадаптированных пловцов / В.А. Лиходеева, А.А. Спасов, В.Б. Мандриков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. № 1 (45). С. 88-91.

62. Луценко, Г.В. Протективное действие аутокринных факторов цитотоксических Т-лимфоцитов в условиях химической гипоксии / Г.В. Луценко, М.В. Гречихина, Л.Г. Дьячкова, А.М. Сапожников // Иммунология. 2013. № 34 (5). С. 251–254.

63. Новицкий, В.В. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая // Бюллетень сибирской медицины. 2006. № 2. С. 62-69.

64. Нургалеев, Н.В. Гистологическая структура трубчатой кости у белых крыс при действии компонентов медно-цинковых колчеданных руд / Н.В. Нургалеев, Е.Р. Фаршатова, Э.Ф. Аглетдинов // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. № 1. С. 87-92.

65. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: материалы к государственному докладу по Республике Башкортостан. Уфа: ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», 2016. 291 с.

66. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, Б.А. Скальный. Санкт-Петербург: Наука, 2008. 544 с.

67. Осипенко, М.Д. Влияние серосодержащего газа на эритропоэз на различных этапах онтогенеза / М.Д. Осипенко, О.А. Овсянникова, Н.Н. Тризно // Естественные науки. 2009. № 1 (26). С. 61-65.

68. Островская, С.С. Влияние тяжелых металлов и радиации на кроветворение у крыс / С.С. Островская, В.Ф. Шаторная, Ю.А. Бельская // Мир медицины и биологии. 2014. Т. 10, № 4 (47). С. 177–179.

69. Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 с.

70. Петухов, А.С. Биохимические механизмы защиты при накоплении тяжелых металлов в организмах / А.С. Петухов, Г.А. Петухова // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 2. С. 114-117.

71. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных: приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755. Москва, 1977. С. 7-10.

72. Предельно допустимые концентрации тяжелых металлов и мышьяка в продовольственном сырье и пищевых продуктах / СанПиН № 42-123-4089-86 от 31.03.86 г. Москва, 1986. 5 с.

73. Проинова, В.А. Загрязнение окружающей среды «ксеноэстрогенами» как глобальная проблема / В.А. Проинова // Токсикологический вестник. 1998. № 2. С. 2-6.

74. Профессиональные риски нарушения здоровья работников, занятых добычей и переработкой полиметаллических руд / Л.К. Каримова, П.В. Серебряков, Э.Р. Шайхисламова, И.В. Яцына, [и др.]. Уфа: ООО «Принт-2», 2016. 337 с.

75. Пугачева, О.И. Особенности распределения 2,4- и 2,6-диметильных производных гидроксibenзола в организме теплокровных животных / О.И. Пугачева, А.П. Асташкина, В.К. Шорманов // Судебно-медицинская экспертиза. 2014. № 4. С. 44-48.

76. Рассохин, А.Г. Эритробластические островки костного мозга и их место в эритроците в норме и при изменении состояния эритропоэза в организме: диссертация доктора медицинских наук; специальность 14.03.03 – патологическая физиология / Рассохин Александр Григорьевич. Челябинск, 1997. 420 с.

77. Рафикова, Ю.С. Медико-экологические особенности горнорудных регионов Зауралья Республики Башкортостан / Ю.С. Рафикова, И.Н. Семенова, Ю.Ю. Серегина // Фундаментальные исследования. 2012. № 11. С. 43-45.

78. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев, О.Л. Верстакова, Е.В. Арзамасцев, Э.А. Бабаяни, [и др.]. Москва: Медицина, 2005. 832 с.

79. Рябов, С.И. Эритрон и почка / С.И. Рябов, Г.Д. Шостка. Ленинград: Наука, 1985. 287 с.

80. Рязанцева, Н.В. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при токсическом действии метгемоглобинообразователей / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, И.А. Шперлинг // Токсикологический вестник. 2006. № 4. С. 27-31.

81. Рыспекова, Н.Н. Роль тяжелых металлов в развитии анемий (обзор литературы) / Н.Н. Рыспекова, А.Н. Нурмухамбетов, А.Е. Аскарлова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013. № 3 (2). С. 46-51.

82. Савлуков, А.И. Состояние устойчивости эритроцитов как звено адаптации организма / А.И. Савлуков, В.М. Самсонов, Р.Ф. Камилов // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6, № 4. С. 13-17.

83. Самсонова, Е.Н. Реакция клеток костного мозга крыс при действии общей гипертермии / Е.Н. Самсонова, Н.В. Долотина, О.Н. Логачева // Сибирский научный медицинский журнал. 2011. № 31 (1). С. 40-45.

84. Саноцкий, И.В. Химическое загрязнение среды обитания и преждевременное старение / И.В. Саноцкий, Н.С. Гродецкая // Прикладная токсикология. 2010. Т. 1, № 2. С. 24-29.

85. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов: утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.07.2011 № 36. Москва, 2011. 63 с.

86. Саптарова, Л.М. Влияние хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой на показатели системы крови и содержание в ней тяжелых металлов в эксперименте / Л. М.Саптарова, О. А. Князева, Ш.Н. Галимов // Токсикологический вестник. 2017. № 6. С. 31-34. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-6-31-34>. Текст электронный.

87. Саптарова, Л.М. Накопление тяжелых металлов в печени крыс в процессе хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой / Л.М. Саптарова, Ф.Х. Камилов, О.А. Князева // Вестник Башкирского университета. 2017. Т. 22, № 1. С. 90-92.

88. Сизова, Е.А. Влияние включения в рацион наночастиц меди на уровень кадмия в организме цыплят-бройлеров / Е.А. Сизова // Вестник мясного скотоводства. 2017. № 1. С. 13-19.

89. Соцкий, П.А. Адаптационные изменения организма бычков в условиях техногенной провинции: диссертация кандидата биологических наук: специальность: 03.03.01 – физиология / Соцкий Павел Анатольевич. Троицк, 2010. 155 с.

90. Сульдина, Т.И. Содержание тяжелых металлов в продуктах питания и их влияние на организм / Т.И. Сульдина // Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы. 2016. № 1. С. 136-140.

91. Сушанло, Р.Ш. Влияние свинцовой интоксикации и гипоксии на сердечно-сосудистую систему (литературный обзор) / Р.Ш. Сушанло // Сибирский медицинский журнал. 2016. Т. 31, № 3. С. 33-38.

92. Талалаева, О.С. Влияние гистохрома на осмотическую резистентность эритроцитов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* / О.С. Талалаева, Я.Ф. Зверев, С.В. Замятина // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 27, № 4. С. 70-74.

93. Тишевская, Н.В. Влияние фуллеренола C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> на физиологический и компенсационный эритропоэз / Н.В. Тишевская, Е.В. Голуботовский, К.О. Фаризова // Российские нанотехнологии. 2015. Т. 10. № 7-8. С. 109-114.

94. Тишевская, Н.В. Динамика эритропоэза в эритробластических островках костного мозга при экспериментальной бензолной анемии / Н.В. Тишевская, А.А. Болотов, Я.Е. Лебедева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161 (3). С. 362-365.

95. Тишевская, Н.В. Коррекция постлучевых нарушений эритропоэза суммарной РНК клеток костного мозга и тимуса / Н.В. Тишевская, А.Г. Бабаева,

Н.М. Геворкян // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. № 57 (4). С. 384-390.

96. Тишевская, Н.В. Максимальная разовая доза препарата коллоидного серебра негативно влияет на эритропоэз *in vitro* / Н.В. Тишевская, Ю.М. Захаров, А.А. Болотов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 7. С. 32-35.

97. Тишевская, Н.В. Современный взгляд на роль Т-лимфоцитов в регуляции эритропоэза / Н.В. Тишевская, Н.М. Геворкян, Н.И. Козлова // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136, № 1. С. 83–96.

98. Тишевская, Н.В. Т-лимфоциты и тканевые факторы роста / Н.В. Тишевская, Н.М. Геворкян, Н.И. Козлова // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 8. С. 865–884.

99. Тишевская, Н.В. Характер эритропоэза в эритробластических островках после острого гамма-облучения в сублетальной дозе / Н.В. Тишевская, Я.Е. Лебедева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 9. С. 65-67.

100. Тишевская, Н.В. Экспрессия эритропоэтина и его рецепторов в ткани предстательной железы крыс в норме и при экспериментальной доброкачественной гиперплазии / Н.В. Тишевская, Д.А. Максаков // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2017. Т. 103 (10). С. 1170-1180.

101. Тишевская, Н.В. Эритропоэз и его регуляция, методы исследования эритропоэза в эксперименте: учебное пособие / Н.В. Тишевская, Ю.М. Захаров, Е.С. Головнева. Челябинск: Типография Ериклинцевой Е.В., 2016. 47 с.

102. Тиц, Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам / Н.У. Тиц. Москва: Юнимед, 2003. 945 с.

103. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие для студентов медицинских и фармацевтических вузов / Е.Ю. Афанасьева, [и др.]; под редакцией профессора Н.И. Калетиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1015 с.

104. Тяжелые металлы в почве индустриального, рекреационного и селитебного назначения в городе Уфе / Л.Н. Белан, З.К. Амирова, А.У. Валиуллина, Л.Р. Шамсутдинова, [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2017. № 17 (6). С. 169-173.

105. Уровень системных и локальных факторов регуляции ремоделирования костной ткани при действии металлов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде / Е.Р. Фаршатова, Г.В. Иванова, Д.А. Еникеев, [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. № 2-4 (33). С. 64-66.

106. Фаршатова, Е.Р. Влияние металлов, содержащихся в медно-цинковых колчеданных рудах, на метаболизм костной ткани / Е.Р. Фаршатова, И.А. Меньшикова, Ф.Х. Камилов // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. № 4. С. 57-59.

107. Черешнев, В.А. Иммунофизиология: монография / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин. Екатеринбург: УрО РАН, 2002. 260 с.

108. Черешнев, В.А. Экспериментальные модели в патологии: учебное пособие / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т, 2014. 324 с.

109. Шиффман, Ф.Дж. Патофизиология крови / Дж.Ф. Шиффман; редакторы Е.Б. Жибурт, Ю.Н. Токарев, Ю.В. Наточин; перевод с английского Н.Б. Серебряной, В.И. Соловьева. Москва: БИНОМ, 2016. С. 71-101.

110. Шибкова, Д.З. Адаптационно-компенсаторные реакции системы кроветворения при хроническом радиационном воздействии: монография / Д.З. Шибкова, А.В. Аклеев. Москва: РАДЭЖОН; Челябинск: Челяб. гос. политехн. ун-т, 2006. С. 97-114.

111. Цитогенетические изменения в костном мозге красной полевки (*Clethrionomys rutilus* Pallas), обитающей на территории с повышенным содержанием кадмия в окружающей среде (Республика Алтай) / Н.Н. Ильинских, С.А. Козлова, И.Н. Ильинских, [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2011. № 2 (14). С. 110-116.

112. Эритропоэз в эритробластических островках костного мозга в токсигенном периоде после воздействия разных доз полихлорированных бифенилов / А.Ф. Каюмова, И.Р. Габдулхакова, А.В. Богданова, М.Я. Фазлыяхметова // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. XXXIII, № 2. С. 90-97.
113. Юшков, Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации / Б.Г. Юшков // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, № 4. С. 94-105.
114. Юшков, Б.Г. Неиммунологические функции макрофагов / Б.Г. Юшков, М.Т. Абидов, И.Г. Данилова. Екатеринбург: УрО РАН, 2011. 246 с.
115. Юшков, Б.Г. Понятие нормы в физиологии (физиологические константы лабораторных животных) / Б.Г. Юшков, В.А. Черешнев. Москва: Центр стратегического партнерства, 2016. 616 с.
116. Юшков, Б.Г. Система крови и адаптация организма к экстремальным воздействиям // Вестник Российской академии медицинских наук. 2006. № 3. С. 3-5.
117. Юшков, Б.Г. Сосуды костного мозга и регуляция кроветворения / Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, А.И. Кузьмин. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 150 с.
118. Юшков, Б.Г. Структурный гомеостаз / Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, А.Е. Ткаченко. Москва: Комментарий, 2019. 200 с.
119. Ястребов, А.П. Регуляция гемопоза при воздействии на организм экстремальных факторов / А.П. Ястребов, Б.Г. Юшков, В.Н. Большаков. Свердловск, 1988. 152 с.
120. Adjroud, O. The toxic effects of nickel chloride on liver, erythropoiesis, and development in Wistar albino preimplanted rats can be reversed with selenium pretreatment // Environ Toxicol. 2013. 28 (5): 290-298.
121. Adriano, D.C. Trace Elements in Terrestrial Environments: Biogeochemistry, Bioavailability, and Risks of Metals. New York: Springer-Verlag, 2001. 867 p.
122. Andrews, N.C. Molecular control of iron metabolism // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005. № 18. P. 159-169.

123. Ates, B. Effects of sodium selenite on some biochemical and hematological parameters of rainbow trout, exposed to Pb<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup> intoxication / B. Ates, B. Orun, Zeliha Sclamoglu Talas // *Fish physiology and biochemistry*. 2008. Vol. 34, № 1. P. 53-59.
124. Baier, E.E. Heavy metal lead exposure osteoporotic – like phenotype in an animal model and depression of Wnt-signaling / E.E. Baier, J. R. Maher // *Environ. Health. Perspect.* 2013. Vol. 121, № 1. P. 97-104.
125. Baskey, S.J. Effects of cobalt and chromium ions on lymphocyte migration / S.J. Baskey, E.A. Lehoux, E.A. Catelas // *J. Orthop. Res.* 2017. Vol. 35, № 4. P. 916-924.
126. Beaumont, C. Iron homeostasis / C. Beaumont, S. Vanlont // *ESH*. 2006. P. 392-406.
127. Bessis, M. Erythropoiesis: Comparison of in vivo and in vitro amplification / M. Bessis, C. Mize, M. Prenant // *Blood cells*. 1978. Vol. 4. P. 155-168.
128. Bokori, J. Complex study of the physiological role of cadmium III. Cadmium loading trials on broiler chickens / J. Bokori, S. Feteka // *Acta Veterinaria Hungarica*. 1994. V. 43, № 2-3. P. 195-228.
129. Bourdonnay, E. Global effects of inorganic arsenic on gene expression profile in human macrophages / E. Bourdonnay, C. Morzadec, L. Sparfel // *Mol. Immunol.* 2009. Vol. 46, № 4. P. 649-56.
130. Bresson, C. Cobalt chloride speciation, mechanisms of cytotoxicity of human pulmonary cells, and synergistic toxicity with zinc / C. Bresson, C. Darolles, A. Carmona // *Metallomics*. 2013. Vol. 5, № 2. P. 133-143.
131. Broxmeyer, H.E. Suppressor cytokines and regulation of myelopoiesis // *Am. J. Ped. Hematol. Oncol.* 1992. Vol. 14. P. 22-23.
132. Bunn, H.F. New agents that stimulate erythropoiesis // *Blood*. 2007. Vol. 109, № 3. P. 868-873.
133. Chanpiwat, P. Human health risk assessment for ingestion exposure to groundwater contaminated by naturally occurring mixtures of toxic heavy metals in the

Lao PDR / P. Chanpiwat, B.T. Lee, K.W. Kim // *Environ. Monit. Assess.* 2014. Vol. 186, № 8. P. 4905–4923.

134. Chun, Y.S. Cadmium blocks hypoxia-inducible factor (HIF)-1-mediated response to hypoxia by stimulating the proteasome-dependent degradation of HIF-1alpha / Y.S. Chun, E. Choi, G.T. Kim // *Eur. J. Biochem.* 2000. Vol. 267, № 13 P. 4198-4204.

135. Crocker P. Purification and properties of sialoadhesin, a sialic acid-binding receptor of murine tissue macrophages / P. Crocker, S. Kelm, C. Dubois // *EMBO J.* 1991. Vol. 10. P. 1661.

136. Daice and Lewis *Practical Haematology* / B.J. Bain, Im. Bates, M.A. Laffan // Elsevier Limited. 2017. P. 499-505.

137. Dangre, A.J. Effects of cadmium on hypoxia-induced expression of hemoglobin and erythropoietin in larval sheepshead minnow, *Cyprinodon variegatus* / A.J. Dangre, S. Manning, M. Brouwer // *Aquat Toxicol.* 2010. Vol. 99, № 2. P. 168-175.

138. David, J.J. Primary prevention and health outcomes: Treatment of residential lead-based paint hazards and the prevalence of childhood lead poisoning / J.J. David // *Journal of Urban economics.* 2012. Vol. 71, № 1. P. 151-164.

139. Elpiner, L. Medical and ecological significance of the water factor / L. Elpiner // *Geology and Ecosystems* (Springer USA). 2005. P. 219–228.

140. Emmanuel, E. Groundwater contamination by microbiological and chemical substances released from hospital wastewater: health risk assessment for drinking water consumers / E. Emmanuel, M.G. Pierre, Y. Perrodin // *Environ. Int.* 2009. Vol. 35, № 4. P. 718-726.

141. Esther, H. Digesting the role of bone marrow macrophages on hematopoiesis / H. Esther, E. Akker // *Immunobiology.* 2017. Vol. 222. P. 814-822.

142. Ezeh, P.C. Monomethylarsonous acid (MMA<sup>3+</sup>) Inhibits IL-7 Signaling in Mouse Pre-B Cells / P.C. Ezeh, H. Xu, F.T. Lauer // *Toxicol. Sci.* 2016. Vol. 149, № 2. P. 289–299.

143. Feldman, L. B-lymphocyte-derived burst-promoting activity in pleiotropic erythroid colony-stimulating factor, E-CSF / L. Feldman, J.J. Frazier, A.J. Sytkovski // *Exp. Hematol.* 1992. Vol. 20, № 10. P. 1223-1228.
144. Frazer, D.M. Iron imports. Intestinal iron absorption and its regulation / D.M. Frazer, G.J. Anderson // *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005. Vol. 289. P. 631-635.
145. Gardner, R.M. Mercury induces an unopposed inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells in vitro / R.M. Gardner, J.F. Nyland, S.L. Evans // *Environmental health perspectives.* 2009. Vol. 117. P. 1932–1938.
146. Goncharov, A. Blood pressure in relation to concentrations of PCB congeners and chlorinated pesticides / A. Goncharov, M. Pavuk, H.R. Foushee, D.O. Carpenter // *Environmental Health Perspect.* – 2011. - № 119. - P. 319-325.
147. Goral, V. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis / V. Goral, M. Simsek, N. Mete // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16, № 13. P. 1639-43.
148. Gut, J. Industrial and environmental xenobiotics / J. Gut, M. Cikrt, G. Plao. Berlin: Springer-Verlag, 1984. 156 p.
149. Hentze, M.W. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism / M.W. Hentze, M.U. Muckenthaler, N.C. Andrews // *Cell.* 2004. 117. P. 285-297.
150. Hom, J. The erythroblastic island as an emerging paradigm in the anemia of inflammation / J. Hom, Br. Dulmovits, L. Blanc // *Immunol Res.* 2015. № 63. P. 75-89.
151. Horiguchi, H. Latest status of cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies / H. Horiguchi, K. Aoshima, E. Oguma // *Int. Arch. Occup. Environ Health.* 2010. Vol. 83, № 8. P. 953-970.
152. Horiguchi, H. Cadmium and platinum suppression of erythropoietin production in cell culture: clinical implications / H. Horiguchi, F. Kayama, E. Oguma, W.G. Willmore // *Blood.* 2000. Vol. 96, № 12. P. 3743-3747.

153. Horiguchi, H. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats / H. Horiguchi, E. Oguma, F. Kayama // *Toxicol. Sci.* 2011. Vol. 122, № 1. P. 198-210.
154. Ibrahim, N. The effect of lead toxicity on experimental male albino rat / N. Ibrahim, E. Eweis, S. Hossam // *Biol. Trace Elementary Res.* 2011. Vol. 144, № 1. P. 1120-1132.
155. Jaishankar, M. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals / M. Jaishankar, T. Tseten, N. Anbalagan // *Interdiscip Toxicol.* 2014. Vol. 7, № 2. P. 60-72.
156. Jia, H.Y. The iron islands: Erythroblastic islands and iron metabolism. BBA / H.Y. Jia, K. Chanukya, C.N. Tasneem, M.P. Cosgriff // *General Subjects.* 2019. Vol. 1863. P. 466-471.
157. Keller, J.R., Transforming growth factor-beta directly regulates primitive murine hemopoiesis cell proliferation / J.R. Keller, I.K. McNiece, K.T. Sill // *Blood.* 1990. Vol. 75. P. 596-603.
158. Kumar, A. Evaluation of low blood lead levels and its association with oxidative stress in pregnant anemic women: a comparative prospective study / A. Kumar, M. Tivari, Ab.Al. Mahdi // *Indian journal of clinical biochemistry.* 2012. Vol. 27, № 3. P. 46-52.
159. Levander, O.A. Effect of food intake on lead absorption // *Environ. Health Respect.* 1979. V. 29. P. 115-125.
160. Lutton, J.D. The toxic effects of heavy metals on rat bone marrow in vitro erythropoiesis: protective role of hemin and zinc / J.D. Lutton, N.G. Ibrahim, M. Friedland, R.D. Levere // *Environ Res.* 1984. Vol. 35. № 1. P. 97-103.
161. Macdougall, J.C. Novel erythropoiesis – Stimulating agents: a new era in anemia management / J.C. Macdougall // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. № 3. P. 200-207.
162. Means, R.T. Progress in understanding the pathogenesis of anemia of chronic disease / R.T. Means, S.B. Krantz // *Blood.* 1992. Vol. 80.

163. Medina, S. Low level arsenite exposures suppress the development of bone marrow erythroid progenitors and result in anemia in adult male mice / S. Medina, H. Xu, S.C. Wang, F.T. Lauer // *Toxicol Lett.* 2017. Vol. 273. P. 106-111.
164. Mohammad, D. Camel's Milk Protects Against Cadmium Chloride-Induced Hypochromic Microcytic Anemia and Oxidative Stress in Red Blood Cells of White Albino Rats / D. Mohammad // *American Journal of Pharmacology and Toxicology.* 2009. Vol. 4, № 4. P. 136- 143.
165. Mohammad, M.K. Zinc and liver disease / M.K. Mohammad, Z. Zhou, M. Cave // *Nutr. Clin. Pract.* 2012. Vol. 27, № 1. P. 8-20.
166. Morais, S. Heavy metals and human health / S. Morais, J. Oosthuizen // *Environmental health – emerging issues and practice.* 2012. P. 227–246.
167. Mroczek-Sosnowska, N. In ovo administration of copper nanoparticles and copper sulfate positively influences chicken performance / N. Mroczek-Sosnowska // *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2016. № 9. P. 3058-3062.
168. Mudgal, V. Effect of toxic metals on human health / V. Mudgal, N. Madaan, A. Mudgal // *Open Nutraceuticals J.* 2010. Vol. 3. P. 94–99.
169. Nwokocha, C.R. Comparative analysis on the effect of *Lycopersicon esculentum* (tomato) in reducing cadmium, mercury and lead accumulation in liver / C.R. Nwokocha, M.I. Nwokocha, I. Aneto // *Food Chem. Toxicol.* 2012. Vol. 50. № 6. P. 2070-2073.
170. Pollycove, M. The erythroblastic island: exocytosis of erythroblast ferritin during erythropoiesis // *Blood cells.* 1991. Vol. 17. P. 146-156.
171. Rieu, S. Exosomes released during reticulocyte maturation bind to fibronectin via integrin  $\alpha 4 \beta 1$  / S. Rieu, C. Géminard, H. Rabesandratana // *Eur. J. Biochem.* 2000. Vol. 267. P. 583-590.
172. Rich, I. Erythropoietin gene expression in vitro and in vivo detected by in situ hybridization / I. Rich, C. Vogt, S. Pentz // *Blood Cell.* 1988. № 14. P. 505-520.
173. Rishi, G. Normal systemic iron homeostasis in mice with macrophage-specific deletion of transferrin receptor 2 / G. Rishi, Er. S. Secondes, F. Daniel // *Am. J.*

Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiol. 2016. Vol. 310, № 3. P. 171-180.  
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00291.2015>. the electronic text.

174. Romaniuk, A. Changes in the Hematopoietic System and Blood Under the Influence of Heavy Metal Salts Can Be Reduced with Vitamin E / A. Romaniuk, M. Lyndin, Y. Lyndina // *Turk Patoloji Derg.* 2018. Vol. 34, № 1. P. 73-81.

175. Ryan, J.J. Fullerene nanomaterials inhibit the allergic response / J.J. Ryan, H.R. Bateman, A. Stover // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. № 1. P. 665-672.

176. Saulle, E. In vitro dual effect of arsenic trioxide on hemopoiesis: inhibition of erythropoiesis and stimulation of megakaryocytic maturation / E. Saulle, R. Riccioni, E. Pelosi, M. Stafness // *Blood Cells Mol. Dis.* 2006. Vol. 36, № 1. P. 59-76.

177. Satarug, S. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes / S. Satarug, S.H. Garrett, M.A. Sens // *Ciência & Saúde Coletiva.* 2011. Vol. 16. № 5. P. 2587-2602.

178. Schroeder, H.A. The poisons around us: Toxic metals in food, air and water. London: Ind.Univ. Press, 1974. 215 p.

179. Suzuki, Y. Micronucleus test and erythropoiesis: effect of cobalt on the induction of micronuclei by mutagens / Y. Suzuki, H. Shimizu, Y. Nagae // *Environ Mol. Mutagen.* 1993. Vol. 22. № 2. P. 101-106.

180. Trace elements in the environment: biogeochemistry, biotechnology, and bioremediation / edited by M.N.V. Prasad, K.S. Sajwan, R. Naidu. Boca Raton: CRC. Taylor and Francis, 2005. 744 p.

181. Udupa, K.B. Studies on the kinetics of the erythroid colony forming / K.B. Udupa, D.A. Lipshitz // *Brit. J. Haematol.* 1988. Vol. 69, № 2. P. 153-165.

182. Wang, W.L. Health risk assessment of phthalate esters (PAEs) in drinking water sources of China / W.L. Wang, Q.Y. Wu, C. Wang // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2014. Sep. P. 26–31.

183. Xu, J. Cobalt (II) ions and nanoparticles induce macrophage retention by ROS-mediated down-regulation of RhoA expression / J. Xu, J. Yang, A. Nyga, M. Ehteramyan, A. Moraga // *Acta Biomater.* 2018. Vol. 72. P. 434-446.

184. Xu, H. Functional suppression of macrophages derived from THP-1 cells by environmentally-relevant concentrations of arsenite / H. Xu, X. Wang, W. Wang // *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 2018. № 214. P. 36-42.

185. Youness, E.R. Cadmium impact and osteoporosis: mechanism of action / E.R. Youness, N.A. Mochammed, F.A. Morsy // *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2012. Vol. 22, № 7. P. 560.

186. Yu, A.W. Detection of functional and dimeric Activin A in human marrow microenvironment / A.W. Yu, L. Shao, N.L. Frigon // *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1994. Vol. 718. P. 285-299.

187. Zakharov, Y.M. Influence des surnageants de culture de macrophages provenant des îlots érythroblastiques sur l'érythropoïèse rat / Y.M. Zakharov, M. Prenant // *Nouvelle Revue Française d'Hématologie.* 1983. Vol. 25, № 1. P. 17-22.

188. Zakharov, Y.M. Technique de séparation et de culture des îlots érythroblastiques séparation du macrophage central / Y.M. Zakharov, M. Prenant // *Nouvelle Revue Française d'Hématologie.* 1982. Vol. 24, № 6. P. 363-367.

189. Zhang, Y. Arsenic Primes Human Bone Marrow CD34+ Cells for Erythroid Differentiation / Y. Zhang, S. Wang, C. Chen, X. Wu // *Bioinorganic Chemistry and Applications.* 2015:751013. doi: 10.1155/2015/751013. The electronic text.

Таблица 29 - Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона 1 контрольной группы

	RTC	RBC	HCT	HGB	MCV	MCHC	MCH	Пол макс	КНЭ	КСЭ	КВЭ	КПЭ	ОНЭ	ОСЭ	ОВЭ	Iron
RTC																
RBC																
HCT																
HGB		0,96	0,96													
MCV		0,69	0,69	0,81												
MCHC																
MCH						0,87										
Пол макс		0,87	0,87	0,87	0,79											
КНЭ																
КСЭ									-0,81							
КВЭ																
КПЭ											0,86					
ОНЭ									0,89							
ОСЭ									0,71							
ОВЭ					0,86		-0,81		-0,77				0,94			
Iron																
ЭО1		0,90	0,90	0,97				0,87								
ЭО2		0,90	0,90	0,97				0,87								
ЭО3				0,87				0,87								
ЭОинв									0,90							
ЭОрек																
СМ														0,90		
ЭОсРЦ																
ЭОабс		0,90	0,90	0,97				0,87								
A1		0,90	0,90	0,97				0,87								
A2										-0,90					-0,90	
A3																
A4																
ЕРО										-0,89					-0,89	

	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3	0,90	0,90										
ЭОинв												
ЭОрек												
СМ					0,90							
ЭОсРЦ												
ЭОабс			0,90									
А1			0,90									
А2	0,90	0,90				0,90		0,90	0,90			
А3					-0,97	-0,87				-0,87		
А4					0,90						-0,87	
ЕРО	0,90	0,90				0,90		0,90	0,90		-0,87	

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iгop – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).



	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3
ЭО1											
ЭО2											
ЭО3											
ЭОинв			0,85								
ЭОрек			0,92	0,83							
СМ			0,94	0,93	0,87						
ЭОсРЦ			0,95	0,85	0,89	0,95					
ЭОабс			0,98	0,84	0,95	0,94	0,96				
А1			0,98	0,84	0,95	0,94	0,96				
А2			0,92	0,83		0,87	0,89	0,95	0,95		
А3											
А4											-0,94
ЕРО											

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).



	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3												
ЭОинв			0,83									
ЭОрек			0,89									
СМ			0,83	0,89								
ЭОсРЦ			0,83		0,83	0,83						
ЭОабс			0,94	0,94		0,94						
А1			0,94	0,94		0,94						
А2			0,89				0,83					
А3												
А4											-0,90	
ЕРО												

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).

Таблица 32 - Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 30 суток

	RTC	RBC	HCT	HGB	MCV	MCHC	MCH	Пол макс	КНЭ	КСЭ	КВЭ	КПЭ	ОНЭ	ОСЭ	ОВЭ	Iron
RBC																
HCT		0,93														
HGB		0,84	0,87													
MCV																
MCHC		0,76	0,85	0,83												
MCH					0,85											
Пол макс						0,89										
КНЭ							-0,95									
КСЭ																
КВЭ										-0,77						
КПЭ									-0,76	-0,60						
ОНЭ													0,97			
ОСЭ	0,83															
ОВЭ										0,91	-0,91				0,99	
Iron															0,81	
ЭО1																
ЭО2																
ЭО3												-0,72				
ЭОинв	-0,65													-0,94		
ЭОрек											-0,64					
СМ																
ЭОсРЦ												-0,64		-0,89		
ЭОабс														-0,89		
А1														-0,89		
А2											-0,64					
А3								-0,92							-0,81	
А4																
ЕРО											-0,79					

	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3												
ЭОинв			0,64									
ЭОрек			0,89	0,66								
СМ				0,88								
ЭОсРЦ			0,81	0,71	0,78							
ЭОабс			0,84	0,92	0,83	0,79	0,89					
А1			0,84	0,92	0,83	0,79	0,89					
А2			0,89	0,66			0,78	0,83	0,83			
А3												
А4											-0,91	
ЕРО												

*Примечание:* RTC – общее количество ретикулоцитов, RBC – общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс – положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ – кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).



	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3	-0,90											
ЭОинв												
ЭОрек	0,90	0,90										
СМ												
ЭОсРЦ												
ЭОабс				0,97								
А1		0,90		0,90				0,97				
А2	0,90	0,90										
А3			0,90		-0,90					-0,90		
А4	0,90										-0,90	
ЕРО			0,5			0,6	0,67					

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).



	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3												
ЭОинв												
ЭОрек		0,85										
СМ				0,89								
ЭОсРЦ		0,85		0,83	0,83							
ЭОабс		0,85		0,83	0,83							
А1		0,85					0,83	0,83				
А2												
А3										-0,91		
А4												
ЕРО				0,94								

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).

Таблица 35 - Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 60 суток

	RTC	RBC	HCT	HGB	MCV	MCHC	MCH	Пол макс	КНЭ	КСЭ	КВЭ	КПЭ	ОНЭ	ОСЭ	ОВЭ	Iron
RTC																
RBC																
HCT		0,94														
HGB		0,94														
MCV																
MCHC																
MCH	-0,90															
Пол макс																
КНЭ																
КСЭ									-0,71							
КВЭ		0,83				0,95										
КПЭ																
ОНЭ									0,86		-0,76					
ОСЭ														-0,76		
ОВЭ					0,94		0,90						0,93			
Iron					0,88								0,71		0,92	
ЭО1																
ЭО2																
ЭО3																
ЭОинв													0,81		0,76	
ЭОрек														0,79	0,81	
СМ														-0,76		
ЭОсРЦ														0,76		
ЭОабс														0,71	0,79	
А1														0,71	0,79	
А2														0,79	0,81	
А3																
А4																
ЕРО						0,95			-0,71					-0,74		

	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3												
ЭОинв												
ЭОрек				0,90								
СМ				0,71								
ЭОсРЦ				0,88	0,88	0,88						
ЭОабс				0,95	0,98	0,71	0,93					
А1				0,95	0,98	0,71	0,93					
А2				0,90			0,88	0,98	0,98			
А3												
А4											-0,88	
ЕРО												

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).



	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3												
ЭОинв			0,90									
ЭОрек	0,90	0,90										
СМ												
ЭОсРЦ						0,89						
ЭОабс				0,97								
А1				0,90				0,97				
А2	0,90	0,90										
А3												
А4												
ЕРО	0,8	0,8			0,90					0,90		

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).

Таблица 37 - Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 75 суток

	RTC	RBC	HCT	HGB	MCV	MCHC	MCH	Пол макс	КНЭ	КСЭ	КВЭ	КПЭ	ОНЭ	ОСЭ	ОВЭ	Iron
RTC																
RBC																
HCT		0,99														
HGB			0,99													
MCV																
MCHC																
MCH					0,75											
Пол макс																
КНЭ																
КСЭ																
КВЭ						0,79				-0,96						
КПЭ																
ОНЭ																
ОСЭ										0,75	-0,79		0,79			
ОВЭ												0,77		0,86		
Iron					0,83	-0,83				0,94	-0,82					
ЭО1																
ЭО2																
ЭО3	-0,89															
ЭОинв																
ЭОрек	0,81															
СМ	0,81															
ЭОсРЦ																
ЭОабс																
А1																
А2	0,81															
А3																
А4																
ЕРО														0,96	0,89	

	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3	0,85	0,85										
ЭОинв	-0,85	-0,85										
ЭОрек				0,87								
СМ				0,87								
ЭОсРЦ				0,93	0,94	0,94						
ЭОабс				0,93	0,94	0,94						
А1				0,93	0,94	0,94						
А2				0,87			0,94	0,94	0,94			
А3	-0,86	-0,86		0,81								
А4	0,85	0,85			-0,87	-0,87	-0,93	-0,93	-0,93	-0,87	-0,81	
ЕРО												

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).



	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2	0,83											
ЭО3												
ЭОинв												
ЭОрек	0,73		0,67									
СМ												
ЭОсРЦ			0,72									
ЭОабс				0,67	0,72	0,75						
А1			0,68		0,82	0,83		0,97				
А2	0,73		0,67					0,72	0,82			
А3	-0,81	-0,90			-0,76					-0,76		
А4	0,80	0,82	0,67		0,85					0,85	-0,92	
ЕРО							0,81					

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).



	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3												
ЭОинв												
ЭОрек		0,67										
СМ												
ЭОсРЦ				0,87	-0,87							
ЭОабс												
А1			0,97			0,97		0,97				
А2		0,82		-0,90	0,90							
А3				0,90	-0,90							
А4										0,90	-0,90	
ЭПО		-0,82										

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iгop – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).



	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3												
ЭОинв			0,83									
ЭОрек				0,83								
СМ			0,89	0,83								
ЭОсРЦ												
ЭОабс			0,83		0,83	0,83						
А1			0,83		0,83	0,83						
А2				0,83				0,83	0,83			
А3												
А4												
ЕРО					0,83					0,83		

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, HCT – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iron – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).

Таблица 41 - Взаимосвязи между показателями разных блоков эритрона крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 120 суток

	RTC	RBC	HCT	HGB	MCV	MCHC	MCH	Пол макс	КНЭ	КСЭ	КВЭ	КПЭ	ОНЭ	ОСЭ	ОВЭ	Iron
RTC																
RBC																
HCT		0,69														
HGB		0,87	0,88													
MCV	0,64															
MCHC					-0,85											
MCH	0,60				0,62											
Пол макс																
КНЭ																
КСЭ																
КВЭ							0,94									
КПЭ										-0,89						
ОНЭ					0,90	-0,83							0,74			
ОСЭ																
ОВЭ														0,83		
Iron																
ЭО1															0,83	
ЭО2														0,89		
ЭО3														0,83	0,83	
ЭОинв																0,83
ЭОрек														0,83	0,83	
СМ															0,89	
ЭОсРЦ																
ЭОабс														0,94		
A1														0,94		
A2														0,89	0,83	
A3															-0,85	0,89
A4					-0,83			0,83								-0,89
ЕРО												-0,93				

	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭОинв	ЭОрек	СМ	ЭОсРЦ	ЭОабс	А1	А2	А3	А4
ЭО1												
ЭО2												
ЭО3		0,89										
ЭОинв												
ЭОрек		0,89										
СМ			0,83		0,83							
ЭОсРЦ												
ЭОабс		0,94	0,94		0,94							
А1		0,94	0,94		0,94							
А2		0,89	0,83		0,83			0,94	0,94			
А3				0,83								
А4												
ЕРО												

*Примечание:* RTC общее количество ретикулоцитов, RBC - общее количество эритроцитов, НСТ – гематокрит, HGB – общее содержание гемоглобина, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC –средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, Пол макс - положение максимума на кислотной эритрограмме, КНЭ – кислотно низкостойкие эритроциты, КСЭ – кислотно среднестойкие эритроциты, КВЭ- кислотно высокостойкие эритроциты, КПЭ – кислотно повышенной стойкости эритроциты, ОНЭ – осмотически низкостойкие эритроциты, ОСЭ – осмотически среднестойкие эритроциты, ОВЭ – осмотически высокостойкие эритроциты, Iгop – железо, ЭО1 – эритробластические островки 1 класса зрелости, ЭО2, ЭО3, ЭОинв, - ЭОрек, СМ – свободные макрофаги, ЭОсРЦ – эритробластические островки с ретикулоцитами в «короне», ЭОабс – абсолютное количество ЭО, А1 – общее количество КОЕэ, вступивших в дифференцировку, А2 – показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в эритропоэз, А3 – показатель созревания ЭО, А4, показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, ЕРО – концентрация сывороточного эритропоэтина, результаты представлены в виде (R, p<0,05).