

ЗИЯКАЕВА КЛАРА РАШИТОВНА

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

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Екатеринбург-2020

Работа выполнена на кафедре нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

**Каюмова
Алия Фаритовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры нормальной физиологии
имени академика Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава
России

**Тишевская
Наталья Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой патологической
физиологии ФГБОУ ВО «Тюменский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

**Жданова
Екатерина Васильевна**

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России (г. Ульяновск).

Защита состоится 23 декабря 2020 года в _____ на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Института Иммунологии и физиологии УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН (г.Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22/20) и на сайте ИИФ УрО РАН – <http://iip.uran.ru>, с авторефератом – на сайте ВАК РФ <http://vak2.ed.gov.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 года

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН,
доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности исследования

Одним из наиболее вредных воздействий антропогенного фактора на окружающую среду является загрязнение тяжелыми металлами и их соединениями, ярким примером которого является производственная деятельность ОАО «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, цинк, сера, золото, серебро, свинец, селен, теллур, кадмий, никель, кобальт, мышьяк, сурьма, таллий, барий. При добычи 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 тяжелыми металлами и превышении фоновых значений меди - в 10-400, цинка - в 5-150, свинца и бария в 2-10 раз в радиусе 10-12 км вокруг Учалинского горно-обогатительного комбината (Белан Л.Н., 2005). 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 (Бакиров А.Б. и др., 2016). 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 (Козак М.В., 2010; Аглетдинов Э.Ф. и др., 2011). По частоте развития ведущее место занимают болезни костно-мышечной системы, а болезни нервной системы, органов кровообращения и дыхания были выявлены у каждого четвертого работника комбината (Аскарлов Р.А., 2011, Фаршатов Е.Р., 2014; Каримова Л.К. и др., 2016).

Наиболее чувствительной к действию токсических веществ, в том числе тяжелых металлов, является система крови (Ястребов А.П., 1988, Юшков Б.Г., 2017). Под влиянием даже относительно малых доз тяжелых металлов существенно изменяется гемопоэз, нарушаются структура и метаболизм клеток красной крови. Так, при действии на организм свинца усиливается пероксидация липидов мембран эритроцитов (Bughan Ates, 2008; Amit Kumar, 2012), нарушается синтез порфиринов, снижается синтез глобина, ускоряется разрушение эритроцитов (Сушанло Р.Ш., 2016). В костном мозге под влиянием свинца возникают дистрофические изменения, при интоксикации цинком нарушается структура эритробластов и процесс их гемоглобинизации (Вишняков А.И., 2011). Гематологические нарушения, вызванные действием кадмия, проявляются в снижении количества эритроцитов и гемоглобина в крови, уменьшении гематокрита,

объема эритроцитов и содержания в них гемоглобина (Каюмова А.Ф., 1996; Mohammad Dallak, 2009; Ильинских Н.Н. и др., 2011; Каюмова А.Ф. и др., 2016). Доказано, что при воздействии тяжелых металлов в эксперименте или при превышении предельно допустимых концентраций по кадмию, никелю, кобальту, хрому в организме человека значительно изменяются морфофункциональные характеристики клеток красной крови (Гольдберг Е.Д., 2002; Абдрахманова Е.Р. и др., 2011; Кочарли Н.К. и др., 2012; Каримова Л.К., 2016).

Вместе с тем, в научной литературе отсутствуют материалы о непосредственном влиянии медно-цинковой колчеданной руды на гемопоэз, в том числе на эритропоэз в эритробластических островках, позволяющие детально оценить характер ответа эритроидной ткани на природные рудные 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 (ЭО) 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 медно-цинковой колчеданной рудой.

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

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.

Теоретическая и практическая значимость исследования. 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 ЭО (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 д.м.н., профессором Каюмовым Фаритом Амиряновичем и старшим лаборантом Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России Зариповой Р.М. 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 публикаций и докладов на конференциях представлены совместно с соавторами.

Апробация работы. Основные результаты и положения диссертации были представлены на VII международной научно-практической конференции «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» (Челябинск, 2018), IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Москва, 2015), XIV Конгрессе Международной ассоциации морфологов «Морфогенез и структурные преобразования органов и тканей в норме и при воздействии антропогенных факторов. Экология и здоровье населения» (Астрахань, 2018), VIII съезде Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Воронеж, 2019), III международной научно-образовательной конференции «Интернационализация непрерывного медицинского образования. Взгляд в будущее» (Казахстан, Актобе, 2019), LIX международной научной конференции молодых ученых «Наука: вчера, сегодня, завтра», посвященной 70-летию академика М. Оспанова (Казахстан, Актобе, 2019), международной

конференции «Биосфера. Человек» (Майкоп, 2019), II международной конференции «Агробизнес. Экологический инжиниринг и биотехнологии» (Красноярск, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 11 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, индексируемых в международных электронных базах Scopus и Pubmed - 2.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста, содержит 41 таблицу и 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Работа выполнена на 175 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 200 ± 30 граммов и возрастом 3-4 месяца. 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 связанное 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 в течение 120 дней перорально вводили водную суспензию порошка медно-цинковой колчеданной руды в дозе 600 мг/кг массы животного (Фаршатова Е.Р., 2015). Образец руды вместе с паспортом состава был предоставлен администрацией ОАО «Учалинский горно-обогатительный комбинат» согласно письменному запросу ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Компонентный анализ полученного образца руды был выполнен методом атомно-абсорбционной спектроскопии на атомно-абсорбционный спектрометре (Shimadzu AA 6200, Япония) и рентген-флуоресцентном спектрометре (Shimadzu EDX 800, Япония) в Управлении государственного аналитического контроля Республики Башкортостан. Руду дробили и измельчали до порошкообразного состояния. Вводимую дозу руды 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 (Сульдина Т.И., 2016). В связи с длительностью эксперимента (4 месяца) были определены 4 контрольные группы сравнения. 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.

Цитологические методы. Выделение ЭО из костного мозга крыс, подсчет их абсолютного количества и определение классов зрелости проводили методами, разработанными Ю.М. Захаровым и др. (2002).

Гематологические методы. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC), ширину распределения эритроцитов в процентах (RDW) определяли на ветеринарном гематологическом анализаторе 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 AXIO Lab.A1 (ZEISS, Германия). Функциональное состояние мембран эритроцитов изучали с помощью методов осмотического и кислотного гемолиза. Осмотическую устойчивость эритроцитов определяли по методу Василевской Н. Л. в серии гипотонических растворов хлорида натрия: 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%. Кислотную резистентность эритроцитов определяли по методу Гительсона И.И.

Иммуноферментный и биохимический методы. Концентрацию эритропоэтина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ИФА-Эритропоэтин» («Вектор-Бест», Россия) на полуавтоматическом микропланшетном ридере - фотометре INFINITE F50 Tecan (Австрия). Содержания связанного железа в сыворотке крови определяли колориметрическим феррозиновым методом на полуавтоматическом фотометре Stat Fax (США) с помощью набора реагентов «Железо-Ф3-UTS» (ЗАО «Юнимед», Россия).

Морфологические методы. Для морфологического исследования желудка, тонкой и толстой кишки, печени, легких и почек у контрольных и опытных крыс на 30, 60, 90 и 120 сутки эксперимента 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 гематоксилином-эозином (Козинец Г.И., 2004; Каюмов Ф.А., 2012). Всего было приготовлено 100 микропрепаратов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы Stat Soft 10. Значимость различий между группами оценивали при помощи непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми параметрами использовали метод парной корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние медно-цинковой колчеданной руды на центральное звено эритрона. Абсолютное количество ЭО в костном мозге подопытных животных уменьшилось на 60-е сутки интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой (таблица 1). На 75-е сутки их число возросло по сравнению с контрольными значениями за счет роста количества ЭО, содержащих в своей «короне» только ретикулоциты. На 105-е сутки содержание ЭО в костном мозге подопытных животных вновь уменьшилось и оставалось сниженным до конца эксперимента.

Таблица 1 – Общая характеристика эритропоза в костном мозге крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды ($\times 10^3$ /бедр. кость)

	Абсолютное количество ЭО	Количество свободных макрофагов	Количество ЭО с ретикулоцитарной «коронай»
Контроль 1	327,0 \pm 20,4	10,0 \pm 1,6	2,5 \pm 1,1
10 сутки	381,0 \pm 46,5	39,1 \pm 4,8* p=0,002	29,8 \pm 5,0* p=0,003
20 сутки	428,2 \pm 44,5	58,0 \pm 8,7* p=0,008	35,6 \pm 4,8* p=0,008
30 сутки	362,5 \pm 22,8	44,7 \pm 3,4* p=0,003	33,8 \pm 3,5* p=0,003
Контроль 2	356,8 \pm 14,5	11,6 \pm 2,4	2,1 \pm 1,3
45 сутки	407,0 \pm 23,8	46,0 \pm 4,3* p=0,008	39,8 \pm 3,0* p=0,008
60 сутки	266,5 \pm 18,9* p=0,016	31,7 \pm 2,7* p=0,007	26,1 \pm 2,3* p=0,004
Контроль 3	323,4 \pm 20,1	6,4 \pm 1,4	1,2 \pm 0,7
75 сутки	437,0 \pm 30,1* p=0,022	54,0 \pm 7,0* p=0,008	48,3 \pm 10,7* p=0,008
90 сутки	361,6 \pm 10,8	27,2 \pm 2,5* p=0,003	19,8 \pm 1,6* p=0,003
Контроль 4	368,0 \pm 6,1	6,7 \pm 0,8	2,2 \pm 0,9
105 сутки	290,7 \pm 21,7* p=0,010	26,0 \pm 1,8* p=0,008	20,4 \pm 1,9* p=0,008
120 сутки	254,8 \pm 22,0* p=0,008	17,6 \pm 1,2* p=0,008	11,5 \pm 1,9* p=0,008

Примечания: * - статистически значимые различия показателей опытной и контрольной группы ($p < 0,05$); результаты представлены в виде ($M \pm m$).

Предельно допустимые концентрации солей тяжелых металлов, которые перорально вводили крысам, оказались фатальными для процесса новообразования ЭО

(таблица 2). 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 КОЕ-Э или проэритробластами. В результате прекращения эритропоэза *de novo* в костном мозге на всем протяжении эксперимента обнаруживалось увеличенное число свободных (резидентных) макрофагов: на 20-е сутки этот показатель превышал контрольное значение почти в 6 раз, на 75-е сутки – в 8 раз, на 120-е сутки – в 2,6 раза. 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 (таблица 2).

Углубленный анализ состояния эритропоэза в группах животных, получавших медно-цинковую колчеданную руду, выявил ряд изменений функциональных показателей эритропоэза в ЭО. Показатель интенсивности вовлечения КОЕ-Э в эритропоэз 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 (рисунок 1).

Таблица 2 – Качественная характеристика ЭО костного мозга крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды ($\times 10^3$ /бедр. кость)

	ЭО 1 класса	ЭО инв	ЭО рек
Контроль 1	18,1±2,9	127,8±7,6	58,4±5,6
10 сутки	0	185,9±19,9	77,0±9,8
20 сутки	0	271,4±28,8* p=0,008	56,6±7,2
30 сутки	0	250,6±15,0* p=0,003	39,4±2,7* p=0,017
Контроль 2	18,0±2,9	136,6±8,4	55,1±5,2
45 сутки	0	274,0±14,4* p=0,008	58,9±3,7
60 сутки	0	190,9±12,9* p=0,023	36,3±3,4* p=0,023
Контроль 3	15,9±2,1	143,1±13,1	43,2±3,7
75 сутки	1,2±0,8* p=0,008	276,8±32,3* p=0,008	63,0±3,9* p=0,022
90 сутки	3,3±0,9* p=0,003	212,3±11,9* p=0,008	46,2±3,9
Контроль 4	23,6±1,9	132,4±3,1	59,5±3,3
105 сутки	0,9±0,6* p=0,008	167,8±6,2* p=0,012	35,6±2,6* p=0,008
120 сутки	4,0±1,0* p=0,008	126,0±12,1	40,5±3,5* p=0,014

Примечания: * - статистически значимые различия показателей опытной и контрольной группы ($p < 0,05$); результаты представлены в виде ($M \pm m$).

На 60-е сутки эксперимента этот показатель был меньше контрольного в 2,1 раза, на 105-е сутки – в 2,3 раза, на 120-е – в 1,4 раза.

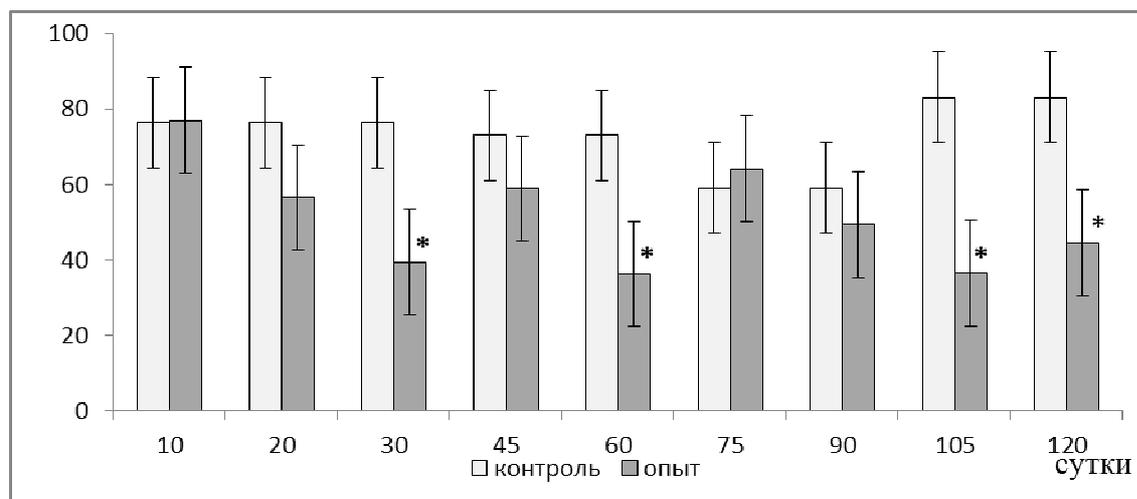


Рисунок 1 - Динамика показателя интенсивности вовлечения КОЕ-Э в эритропоэз в ЭО у крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды

Показатель созревания ЭО (А3), напротив, у подопытных животных по сравнению с контрольными крысами заметно увеличился (рис. 2): 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 этот показатель превышал контрольное значение в 2 раза, на 60-е сутки – в 2,4 раза, на 105-е сутки – в 2,7 раза, на 120-е сутки – в 1,6 раза.

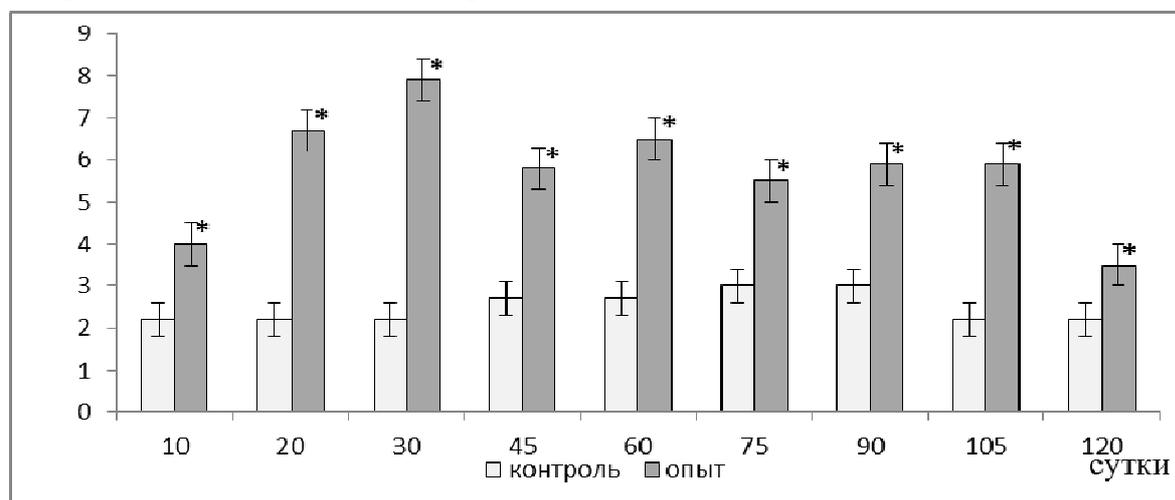


Рисунок 2 - Динамика показателя созревания эритробластов в ЭО у крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды

Таким образом, при анализе распределения ЭО по классам зрелости было установлено, что уже с 10-х суток интоксикации организма животных медно-цинковой колчеданной рудой прекратилось образование ЭО *de novo* (ЭО 1 класса зрелости), то есть практически был остановлен процесс первичного присоединения КОЕ-Э 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 сут. Эритропоэз в костном мозге животных, получавших природные соли тяжелых металлов, поддерживался исключительно за счет реконструкции (эритропоэз *de repeto*), т.е. новые ЭО формировались только на основе костномозговых макрофагов, уже имеющих эритроидную «корону» (ЭОрек), хотя и этот процесс периодически тормозился. Основную часть ЭО в костном мозге подопытных животных составляли инволюцирующие островки. Доля инволюцирующих ЭО при физиологическом эритропоэзе обычно не превышает 40% от общего числа островков, а в нашем эксперименте в опытных группах животных доля ЭОинв достигала 72%. 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».

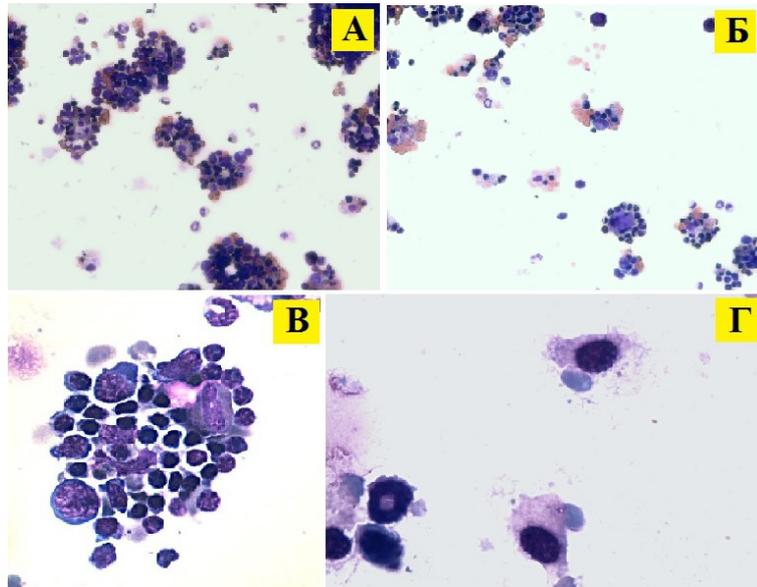


Рисунок 3 - Эритробластические островки при хроническом воздействии медно-цинковой колчеданной руды: А – 10 сутки (много ЭО 3 класса и ЭОинв); Б – 60 сутки (преобладают ЭОинв); В – задержка созревания оксифильных эритробластов в ЭО (45 сутки); Г – полное созревание эритроидных клеток, макрофаги лишились своей ретикулоцитарной «короны» (120 сутки)

Динамика количества сывороточного эритропоэтина в целом имела негативный характер – содержание этого гормона было снижено у крыс, подвергшихся хроническому воздействию руды (таблица 3). 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. 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 (таблица 3). Снижение количества сывороточного железа у подопытных животных, регистрируемое на протяжении всего эксперимента (с 10-х по 120-е сутки), вероятно, было связано с усилением синтетической функции печени, пытающейся справиться с интоксикацией путем продукции железосодержащих детоксикационных ферментов, за счет которой сывороточное связанное 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 связано с уменьшением всасывания его в тонком кишечнике вследствие конкурентной повышенной абсорбции меди и цинка.

Таблица 3 – Содержание эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды

	Эритропоэтин (мМЕ/мл)	Связанное железо (мкмоль/л)
Контроль 1	2,4±0,1	45,3±3,1
10 сутки	1,8±0,1* (p=0,045)	37,4±2,1* (p=0,046)
20 сутки	2,8±0,2	28,1±1,4* (p=0,041)
30 сутки	1,8±0,2* (p=0,045)	27,6±1,1* (p=0,045)
Контроль 2	2,6±0,5	45,5±3,7
45 сутки	1,5±0,1* (p=0,016)	31,1±1,1* (p=0,003)
60 сутки	2,3±0,2	32,2±0,8* (p=0,003)
Контроль 3	2,8±0,3	46,0±3,1
75 сутки	2,1±0,1	31,9±1,7* (p=0,011)
90 сутки	2,0±0,2	31,5±1,3* (p=0,005)
Контроль 4	2,7±0,2	46,2±1,4
105 сутки	1,6±0,2* (p=0,012)	31,0±1,9* (p=0,003)
120 сутки	1,2±0,1* (p=0,001)	28,4±1,3* (p=0,001)

Примечания: * - статистически значимые различия показателей опытной и контрольной группы (p<0,05); результаты представлены в виде (M±m).

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 4). 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.

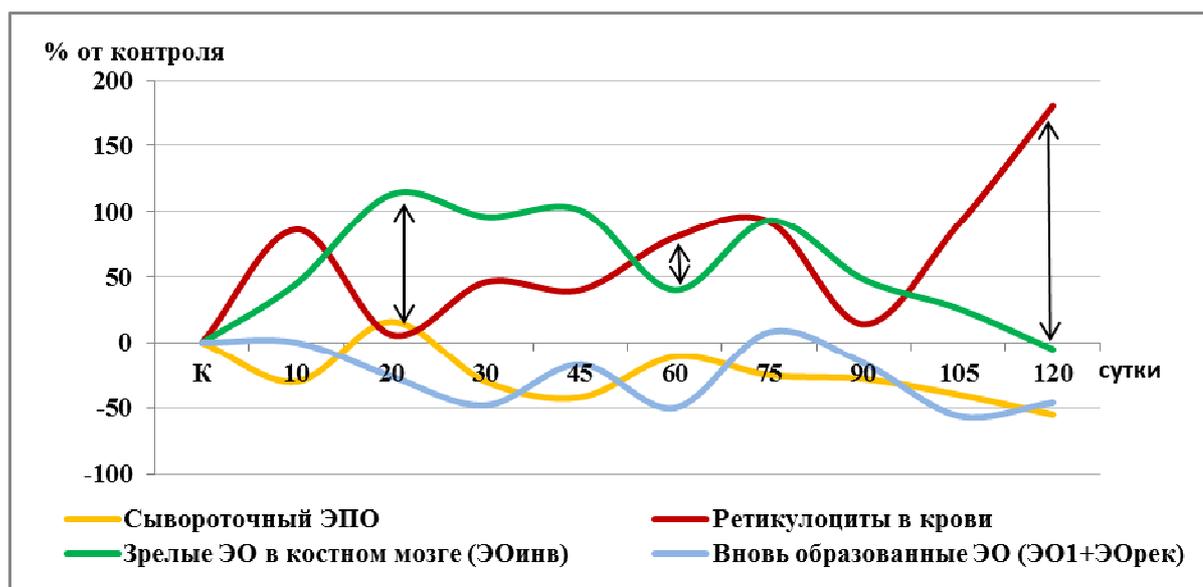


Рисунок 4 - Особенности эритропоэза в костном мозге животных, подвергающихся хроническому воздействию медно-цинковой колчеданной руды (показатели представлены в % от контрольных значений)

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. 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-е 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 3Г). На диаграмме (рисунок 4) 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-х 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.

Влияние медно-цинковой колчеданной руды на периферическое звено эритрона. Хроническое введение в организм медно-цинковой колчеданной руды, вызывающее замедление процесса созревания эритроидных клеток в костном мозге,

сопровождалось сдвигами и в периферическом звене эритрона (таблица 4). Уже на 10-е сутки снижалась концентрация гемоглобина, а на 30-е сутки, помимо этого, уменьшались количество эритроцитов и гематокрит. Начиная с 30-х суток, возрастал объем отдельных эритроцитов, уменьшалась насыщенность эритроцитов гемоглобином, свидетельствуя о снижении эффективности доставки кислорода клеткам организма. Воздействие руды на клеточном уровне реализовывалось через влияние ее токсических компонентов на мембраны циркулирующих эритроцитов. При анализе показателей осмотической устойчивости эритроцитов было установлено, что снижение этого параметра при хронической интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды происходило поэтапно. Раньше всего повреждение мембраны затронуло основную популяцию зрелых клеток и наблюдалось на 10-е, 20-е, 30-е сутки эксперимента (рисунок 5).

Таблица 4 – Показатели периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды

	Количество эритроцитов ($\times 10^{12}/л$)	Количество гемоглобина (г/л)	Средний объем эритроцитов (фл)	Содержание гемоглобина в отдельном эритроците (пг)
Контроль 1	7,7 \pm 0,1	142,3 \pm 2,6	50,6 \pm 0,2	18,5 \pm 0,1
10 сутки	7,2 \pm 0,1	131,3 \pm 1,7* (p=0,005)	51,6 \pm 0,4	18,2 \pm 0,1* (p=0,016)
20 сутки	7,3 \pm 0,2	135,2 \pm 8,1	50,4 \pm 0,6	18,7 \pm 0,2
30 сутки	6,3 \pm 0,3* (p=0,003)	120,7 \pm 3,2* (p=0,001)	53,1 \pm 0,7* (p=0,004)	18,6 \pm 0,3
Контроль 2	7,9 \pm 0,1	146,7 \pm 2,1	50,7 \pm 0,2	18,5 \pm 0,1
45 сутки	6,8 \pm 0,2* (p=0,042)	126,1 \pm 3,5* (p=0,014)	52,2 \pm 0,6* (p=0,011)	18,6 \pm 0,3
60 сутки	6,9 \pm 0,2* (p=0,042)	133,2 \pm 3,8* (p=0,043)	56,4 \pm 1,3* (p=0,003)	19,8 \pm 0,4* (p=0,015)
Контроль 3	7,2 \pm 0,2	140,7 \pm 1,6	53,7 \pm 1,1	19,6 \pm 0,3
75 сутки	7,1 \pm 0,4	136,61 \pm 7,2	55,0 \pm 0,9	19,3 \pm 0,3
90 сутки	6,6 \pm 0,2* (p=0,011)	133,6 \pm 2,5* (p=0,041)	55,9 \pm 0,3* (p=0,043)	20,2 \pm 0,2
Контроль 4	7,4 \pm 0,2	144,5 \pm 2,9	53,9 \pm 0,2	19,7 \pm 0,3
105 сутки	6,6 \pm 0,3	134,0 \pm 2,2* (p=0,046)	57,8 \pm 0,8* (p=0,045)	20,3 \pm 0,3
120 сутки	6,4 \pm 0,1* (p=0,005)	132,0 \pm 2,8* (p=0,006)	57,3 \pm 0,3* (p=0,048)	20,8 \pm 0,1* (p=0,012)

Примечания: * - статистически значимые различия показателей опытной и контрольной группы (p<0,05); результаты представлены в виде (M \pm m).

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).

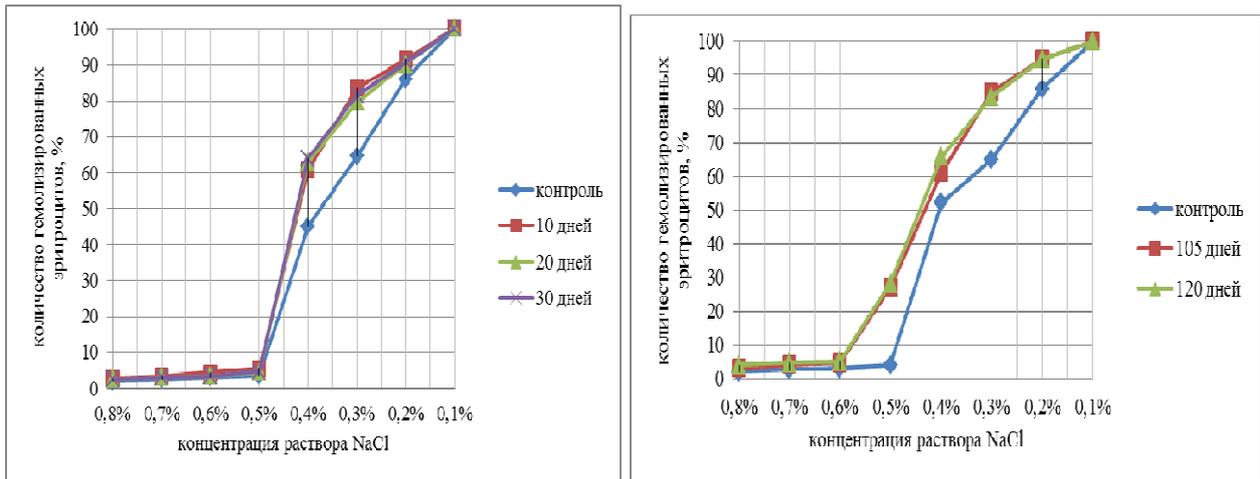


Рисунок 5 - Изменение осмотической устойчивости эритроцитов в динамике воздействия медно-цинковой колчеданной руды

Таким образом, при длительном введении в организм подопытных животных тяжелых металлов и других токсических веществ, содержащихся в руде, все популяции эритроцитов потеряли свою устойчивость к осмотическому гемолизу. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение осмотической резистентности эритроцитов происходило на фоне увеличения их среднего объема. Эти результаты позволяют предположить, что причина возрастания объема эритроцитов, возможно, кроется в поглощении ими избытка воды вследствие деструктивного действия металлов руды на мембранные структуры. Вероятно, тяжелые металлы, входящие в состав руды, ингибировали фосфорилирование мембранных белков, образующих, в частности, водные каналы – аквапорины. Блокирование металлами этих каналов нарушило трансмембранный перенос воды и послужило причиной гипоосмотического лизиса клеток. Вместе с тем, не исключено, что негативное влияние компонентов руды на мембранные белки осуществлялось не только на уровне зрелых циркулирующих эритроцитов, но и эритроидных клеток костного мозга. В этом случае в сосудистое русло поступали функционально неполноценные клетки, мембрана которых оказалась неспособной адекватно регулировать обмен воды, и соответственно противостоять гипоосмотическому гемолизу.

Построение дифференцировочных кривых, характеризующих распределение эритроцитов по устойчивости к кислотному гемолизу, позволило нам составить более полное представление о реакции мембран этих клеток на длительное токсическое воздействие (рисунок 6, таблица 5). В опытных группах животных наблюдалось снижение общего времени гемолиза, особенно выраженное на 20-е и 75-е сутки, при этом время наступления пика гемолиза начало заметно укорачиваться уже на 10-е сутки, который максимально сместился влево через 90 дней после начала кормления крыс порошком медно-цинковой колчеданной руды.

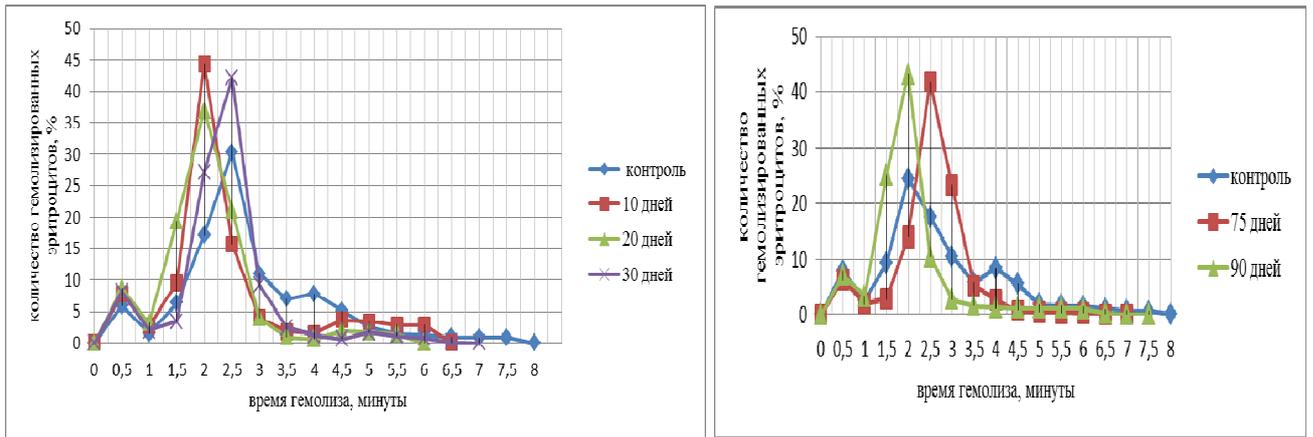


Рисунок 6 - Изменение кислотных эритрограмм в динамике воздействия на организм животных медно-цинковой колчеданной руды

К этому сроку в крови животных значительно выросло число низкоустойчивых клеток, на долю которых приходилось 36% всех циркулирующих эритроцитов (против 20% в контроле).

Таблица 5 – Процентное распределение эритроцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды, по устойчивости к кислотному гемолизику

	Низко-устойчивые	Средне-устойчивые	Высоко-устойчивые	Повышенной устойчивости
Контроль 1	13,8±3,4	58,6±0,1	19,9±0,9	7,7±1,1
10 сутки	20,0±1,8* (p=0,048)	64,1±3,6	6,9±1,9* (p=0,0006)	9,0±2,1
20 сутки	31,3±6,2* (p=0,024)	62,1±4,7	3,5±0,9* (p=0,002)	3,1±1,7
30 сутки	13,5±0,8	78,5±0,4* (p=0,0004)	4,2±0,9* (p=0,0002)	3,8±0,9* (p=0,023)
Контроль 2	15,5±4,4	56,7±3,7	20,4±0,7	7,4±0,9
45 сутки	30,0±3,9	67,8±4,2	1,5±0,4* (p=0,005)	0,8±0,2* (p=0,005)
60 сутки	25,4±4,6	66,7±3,6	3,8±1,0* (p=0,002)	4,2±1,0
Контроль 3	20,0±3,6	52,6±2,8	19,9±0,7	7,5±0,8
75 сутки	11,4±0,8	79,1±2,5* (p=0,001)	8,6±2,3* (p=0,001)	0,9±0,3* (p=0,001)
90 сутки	35,8±6,5	56,6±6,8	4,1±0,4* (p=0,001)	3,5±0,6* (p=0,003)
Контроль 4	17,6±1,5	54,2±1,9	21,1±0,6	7,1±0,4
105 сутки	26,6±6,7	63,6±6,0	7,4±2,5* (p=0,002)	2,4±0,9* (p=0,002)
120 сутки	28,8±6,8	53,3±8,7	11,4±2,4* (p=0,006)	6,5±1,2

Примечания: * - статистически значимые различия показателей опытной и контрольной группы (p<0,05); результаты представлены в виде (M±m).

В целом, анализ динамики кислотной резистентности мембран эритроцитов при интоксикации медно-цинковой колчеданной руды, выявил уменьшение общего времени гемолиза и изменение соотношения популяций эритроцитов по стойкости, характеризующееся уменьшением доли высокоустойчивых клеток.

Гистоморфологические изменения в различных тканях у крыс при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой. При хроническом воздействии медно-цинковой колчеданной руды в слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника выявлялись структурные изменения: появлялись слущенные и полуразрушенные эпителиальные клетки; в собственном слое и в подслизистой основе слизистой определялась выраженная лимфоидная инфильтрация, а в тонком кишечнике и очаговый некроз; к 120-м суткам обнаруживались крупные лимфоидные фолликулы, занимающие всю толщину слизистой оболочки (рисунок 7А).

В печени по ходу печеночной триады и внутри долек печени сформировались очаги скопления лимфоидных клеток, наблюдалась гидропическая дистрофия гепатоцитов, ткань печени была испещрена лимфо-макрофагальными инфильтратами (рисунок 7Б). К 90-м суткам хронического воздействия медно-цинковой руды в печени подопытных крыс развилась жировая дистрофия, к 120-м суткам появились признаки некроза.

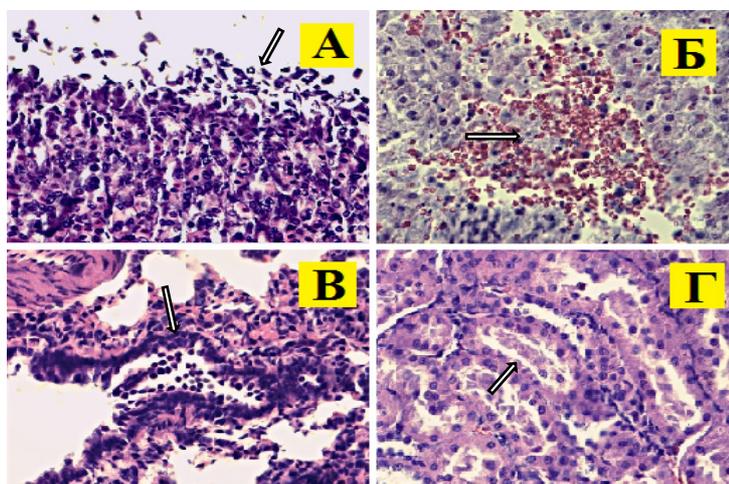


Рисунок 7 - Гистоморфологические изменения в органах: А – желудок (десквамация эпителия слизистой желудка и лимфоцитарная инфильтрация, 120 сутки); Б – печень (полнокровие синусоидных капилляров и жировая дистрофия гепатоцитов, 90 сутки); В – легкие (десквамация эпителия бронхов и лимфоцитарная инфильтрация, 60 сутки); Г – почка (коллоидоподобное содержимое в канальцах нефрона, 60 сутки).

В легочной ткани наблюдались скопления лимфоидных клеток и застой крови в капиллярах, окружающих альвеолы, интерстициальная соединительная ткань была инфильтрирована нейтрофилами и макрофагами; к 60-м суткам появились признаки

бронхопневмонии; на 90-е сутки в значительной части легочной ткани развился отек и клеточная инфильтрация стенок бронхиол и альвеолярного пространства (рисунок 7В).

В почках к 60-м суткам развился тубуло-интерстициальный нефрит с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани; к 120-м суткам на гистологических срезах были выявлены венозная гиперемия, усиленная экссудация плазмы, а также множественная очаговая лейкоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани (рисунок 7Г).

Оценка корреляционных взаимосвязей между показателями, характеризующими состояние центрального и периферического звеньев эритрона. Корреляционные связи между параметрами, характеризующими состояние эритрона, оценивали по трем блокам: центральное звено (1-й блок), периферическое звено (2-й блок) и регуляторное звено (3-й блок). Установлено, что у контрольных животных взаимодействие между основными звеньями эритрона выражается в наличие большого числа положительных связей между ними. 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 эритроцитов и параметрами их гемолитической резистентности. При этом обнаруженные у контрольных крыс прямые связи между количеством пролиферирующих классов ЭО, абсолютным количеством ЭО и числом свободных костномозговых макрофагов с концентрацией эритропоэтина в сыворотке крови подтверждают значимость и необходимость этого гормона для регуляции эритропоэза в физиологических условиях.

Под влиянием руды система взаимосвязей параметров эритрона существенно модифицировалась. На 10-е сутки эксперимента исчезла связь между содержанием сывороточного эритропоэтина и показателями центрального звена эритрона. Вместе с тем взаимосвязь между количеством ЭО более поздних стадий созревания и функциональными показателями эритропоэза усилилась, что в условиях дефицита эритропоэтина 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, что наблюдалось на 20-е сутки. Очевидно, это способствовало быстрому выходу в сосудистое русло молодых

устойчивых форм клеток, что проявилось в формировании корреляционных связей между параметрами эритропоэза, количеством ретикулоцитов и параметрами, характеризующими кислотно и осмотическую устойчивость эритроцитов. Однако эта попытка развития компенсаторной реакции в условиях токсического воздействия оказалась неэффективной, и на 45-е сутки эксперимента были обнаружены отрицательные корреляционные связи между количеством эритроцитов, содержанием гемоглобина, гематокритом и параметрами, характеризующими эритропоэз в ЭО. С 75-х по 90-е сутки некоторая активизация кроветворной функции сопровождалась появлением значимых прямых взаимосвязей между показателями функциональной активности костного мозга и периферической кровью, однако эта реакция носила временный характер. К 105-м суткам на фоне снижения продукции эритропоэтина, уменьшения абсолютного количества ЭО и увеличения длительности созревания ЭО, отмечалось ослабление взаимосвязей между параметрами центрального звена эритрона и показателями периферической крови.

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 осмотров у лиц, длительно контактирующих с медно-цинковой колчеданной рудой в производстве, а также при необходимости у лиц, проживающих в горнозаводских зонах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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> (ИФ РИНЦ - 0,44).

2. *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> (Scopus).

3. *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).

4. *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 им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 106, № 6. С. 780-789. <https://doi:10.1134/S0869813919060128>. (ИФ РИНЦ - 0,62)

5. 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.

6. 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, (S. 1), № 2. P. 54; The III International Scientific and Educational Conference (Aktobe, Kazakhstan, 25-26 April, 2019) (Scopus, IF - 3,03).

7. 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> (ИФ РИНЦ - 0,33).

8. 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).

9. 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> (ИФ РИНЦ - 0,33).

10. Отдаленные последствия эритропоза 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).

11. 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).

Публикации в других изданиях:

12. *Зиякаева, К.Р.* Воздействие медно-цинковой колчеданной руды на эритроциты / *К.Р. Зиякаева, А.Ф. Каюмова* // Биосфера и человек: материалы Междунар. науч. конф. (24-25 окт. 2019 г.). Майкоп, 2019. С. 259-261. (РИНЦ).

13. *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 им. М. Оспанова (24.04.2019). Актобе, Казахстан, 2019. С 681-683 (РИНЦ).

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

факторам среды: материалы VII междунар. науч.-практ. конф. (11-13 окт. 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 128-131. (РИНЦ).

15. 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 междунар. науч.-практ. конф. (11-13 окт. 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 126-128.

16. 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 междунар. науч.-практ. конф. (11-13 окт. 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 27-30. (РИНЦ).

17. 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 междунар. науч.-практ. конф. (11-13 окт. 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 171-174.

18. Исследование механизмов развития анемии при воздействии полихлорированных бифенилов / Р.Р. Каримов, И.Р. Габдулхакова, А.Р. Шамратова, М.Я. Фазлыяхметова, *К.Р. Зиякаева*, О.В. Самоходова, А.Ф. Каюмова // Современные проблемы системной регуляции физиологических функций: материалы 4 междунар. междисциплинар. конф. (17-18 сент. 2015 г.). Москва, 2015. С. 298-300.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КОЕ-Э – колониеобразующая единица (клетка) эритроцитарная
 ЭО – эритробластический островок
 ЭОинв – инволюцирующий эритробластический островок
 ЭОрек – реконструирующийся эритробластический островок
 ЭПО - эритропоэтин

ЗИЯКАЕВА КЛАРА РАШИТОВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ НА ЭРИТРОПОЭЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук