

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

на правах рукописи

Богданова Альбина Варисовна

**ИЗМЕНЕНИЯ В ЭРИТРОНЕ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ
ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПОДОСТРОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.00.16 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор А.Ф.Каюмова

Екатеринбург - 2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список использованных сокращений.....	4
Введение.....	5-10
Глава1. Обзор литературы.....	11-37
1.1.Современный взгляд на эритропоэз.....	11-16
1.2.Эритробластический островок как морфофункциональная единица эритропоэза.....	16-21
1.3.Влияние полихлорированных бифенилов на организм человека и животных.....	21-33
1.4.Влияние полихлорированных бифенилов на периферическую кровь и процессы эритропоэза.....	33-37
Глава2. Материалы и методы исследований.....	38-47
2.1. Лабораторные животные.....	38-39
2.2. Методы исследования периферической крови.....	39-40
2.3. Методы исследования эритробластических островков костного мозга.....	40-43
2.3.1. Метод выделения и подсчета эритробластических островков.....	40-42
2.3.2. Распределение эритробластических островков костного мозга по классам зрелости.....	42-43
2.3.3. Определение функциональных показателей эритропоэза.....	43
2.4.Определение осмотической резистентности мембраны эритроцитов.....	44
2.5.Метод кислотных эритрограмм.....	44-46
2.6.Способ выявления железа в селезенке методом Перлса.....	46
2.7.Статистическая обработка результатов исследований.....	47
Глава3. Собственные результаты.....	48-129
3.1.Общее состояние крыс в восстановительном периоде после окончания	

подострого воздействия различных доз полихлорированных бифенилов.....	48-53
3.2.Изменения в периферическом звене эритрона в восстановительном периоде после завершения подострой интоксикации различными дозами полихлорированных бифенилов.....	54-71
3.3.Изменения в эритробластических островках костного мозга в восстановительном периоде после окончания подострого воздействия различных доз полихлорированных бифенилов	72-103
3.4.Оценка гемолитической резистентности эритроцитов в восстановительном периоде после окончания подострой интоксикации различными дозами полихлорированных бифенилов.....	104-122
3.5.Исследование характера отложения железа в селезенке крыс в восстановительном периоде после окончания подострой интоксикации различными дозами полихлорированных бифенилов.....	123-129
Глава4. Обсуждение полученных результатов.....	130-152
Выводы.....	153-154
Практические рекомендации.....	155
Список литературы.....	156-181

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОС – антиоксидантная система
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- МОС – монооксидазная система
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПХБ – полихлорированные бифенилы
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РЭС – ретикулоэндотелиальная система
- СОК – средний объем эритроцита
- СКЭ – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
- СКХ – среднеклеточная хрупкость (эритроцита)
- СРО – свободнорадикальное окисление
- ССЭ – среднее содержание гемоглобина в эритроците
- ЦМ - центральный макрофаг
- ЦМЭО - центральный макрофаг эритробластического островка
- ЦП – цветовой показатель
- ЭК - эритроидная клетка
- ЭО – эритробластический островок
- ЭО КМ - эритробластические островки костного мозга
- ЭО1 - эритробластический островок первого класса зрелости
- ЭО2 - эритробластический островок второго класса зрелости
- ЭО3 - эритробластический островок третьего класса зрелости
- ЭОинв. - эритробластический островок инволюцирующий
- ЭОрек. - эритробластический островок реконструирующийся

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последние 30 лет уделяется повышенное внимание группе стойких органических загрязнителей, которые воздействуют на среду обитания на чрезвычайно низком уровне (нижний предел обнаружения – 10^{-8} - $10^{-13}\%$), к которым относятся, в первую очередь, полихлорированные бифенилы (ПХБ), полихлорированные дибензо-р-диоксины (ПХДД) и фураны, обладающие рядом специфических признаков: биоконцентрирование; глобальная распространенность за счет способности переноситься на большие расстояния; чрезвычайная стойкость к физическим, химическим и биологическим изменениям; способность оказывать токсическое воздействие на организмы в крайне малых дозах (Юфит С.С., 2001). Несмотря на постепенное сокращение применения ПХБ в хозяйственной деятельности, они продолжают загрязнять окружающую среду, и в настоящее время эти токсичные продукты, распространившиеся по всему Земному шару, присутствуют в организме каждого из жителей планеты (Клюев Н.А., Бродский Е.С., 2000; Юфит С.С., 2001). По мере включения ПХБ в биологические пищевые цепи происходит прогрессивная потеря низкохлорированных компонентов благодаря их селективной биотрансформации (Lee J.Y. et al., 2002). Поэтому в организмах человека и животных накапливаются наиболее опасные высокохлорированные ПХБ (Клюев Н.А., Бродский Е.С., 2000).

Период полувыведения наиболее изученного изомера ПХДД 2,3,7,8-тетрахлордибензо-рага-диоксина (ТХДД), который по своим отравляющим свойствам сопоставим с 3,3,4,4-тетрахлорбифенилом, наиболее токсичным изомером ПХБ, обычно у крыс, мышей и хомяков варьирует от 12 до 30 суток, а у морских свинок от 23 до 94 суток, в то время как у макак-резусов этот показатель для ТХДД составляет около года, а у человека от 2 до 6 лет (Худoley В.В. с соавт., 2000). По данным ЕРА (Environmental Protection Agency) в результате экспериментов на крысах было выяснено, что при введении дозы 650 мг/кг ТХДД период полувыведения составляет 10,82 дня

(Neal R.A. et al., 1982; Olson J.R. et al., 1994), при 50 мг/кг – 17,4 дня (Piper W.N. et al., 1973), при введении крысам 1 мг/кг ТХДД – 31 день (Rose J.Q. et al., 1976), т.е. с уменьшением дозы введенного токсиканта увеличивается период его полувыведения.

Основным путем поступления ПХБ в организм человека и животных является желудочно-кишечный тракт (с продуктами и водой), при профессиональном контакте с ПХБ – органы дыхания и кожа (Кратов И.А., 1991; Zuccato E. et al., 1999). По данным ВОЗ, в организм человека, не имеющего профессионального контакта с ПХБ, поступает с пищей, водой и воздухом от 5 до 100 мкг токсиканта в сутки (Kannan K. et al., 2002).

Для человека ПХБ является потенциальным фактором риска развития бесплодия, спонтанных аборт, мертворождений, врожденных пороков развития (Курляндский Б.А., 2002; Ревич Б.А., 2002; Hardell L., 2002); выявлены их тератогенный и эмбриотоксический эффекты (Боев В.М., 1999; Eriksson P., 1997; Akita M. et al., 2002; Guvenius D.M., 2002); показано снижение неспецифической резистентности у детей и подростков, также снижение поствакцинального иммунитета под влиянием поступивших в организм хлорбифенилов (Попова А.Ю., 1997; Ревич Б.А., 2002). При экспериментальных исследованиях системы крови отмечались лейкопения, нейтропения и лимфопения (Муфазалова Н.А., 2002; Сабирова И.Р., 2004), гемолитическая анемия с явлениями дисэритропоэза в костном мозге (Гайсина А.Ф. 2002) у экспериментальных животных при воздействии ПХБ.

Токсическое действие ПХБ, в основном, рассматривается в ходе острых, подострых интоксикаций, а также при хроническом воздействии на организм человека и животных, и в то же время в доступной литературе нет данных о влиянии ПХБ на функции органов и систем в течение длительного периода после прекращения их поступления в организм человека и животных. В проведенных экспериментальных исследованиях Гайсиной А.Ф. (2002) было выяснено, что в системе эритронов у животных, подвергшихся воздействию различных доз ПХБ в подостром периоде, развиваются гематологические

нарушения с явлениями дисэритропоэза в костном мозге крыс. Остается открытым вопрос о дальнейшем характере изменений компонентов периферического и центрального звеньев эритрона в восстановительном периоде после интоксикации ПХБ, о сроках полного восстановления возникающих нарушений в системе крови, а также о степени выраженности отдаленных последствий воздействия ПХБ на животных.

В связи с этим нами проведено исследование состояния эритрона в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ с использованием гематологических, патофизиологических, биохимических и гистохимических методов.

Цель исследования

Выявить хронологические и дозозависимые закономерности течения восстановительного периода в эритроне после подострого воздействия различных доз полихлорированных бифенилов.

Задачи исследования

1. Оценить общее состояние экспериментальных животных в период после подострого воздействия различных доз ПХБ.
2. Исследовать динамику показателей периферической крови: содержание эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов, индексы красной крови (цветовой показатель, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцита) и гематокрит в восстановительном периоде после подострой интоксикации различными дозами ПХБ.
3. Исследовать качественные и количественные изменения в эритробластических островках костного мозга (характер волн амплификации эритробластов и их созревание в эритробластических островках, характер реконструкции эритропоэза) в динамике после подострого воздействия различных доз ПХБ.

4. Выявить изменения осмотической и кислотной резистентности эритроцитов периферической крови в восстановительном периоде после окончания подострой интоксикации различными дозами ПХБ.

5. Исследовать характер отложения железа в селезенке крыс в восстановительном периоде после подострой интоксикации различными дозами ПХБ.

Научная новизна исследования

Проведенные исследования позволили впервые экспериментально оценить характер изменений параметров системы «красной» крови в восстановительном периоде после завершения введения различных доз ПХБ крысам по динамике изменений показателей периферической «красной» крови, по количественным изменениям и качественным характеристикам ЭО в костном мозге, по характеру осмотической и кислотной резистентности эритроцитов, отложению железа в макрофагах селезенки у экспериментальных животных. Полученные данные позволили установить наличие взаимосвязи между изменениями в формировании и развитии ЭО костного мозга и периферическим отделом эритрона в период после подострой интоксикации различными дозами ПХБ.

Практическое значение работы

Экспериментальное подтверждение возможности восстановления нарушений в системе «красной» крови после подострого воздействия различных доз ПХБ и характера отдаленных последствий интоксикации, что послужит основанием для разработки специализированных охранных, профилактических и лечебных мероприятий, включая необходимость периодического контроля показателей периферической крови и проведения целенаправленных реабилитационных мероприятий в восстановительном периоде после прекращения контакта с ПХБ у рабочих, занятых на производстве, а также лиц, имевших контакт с соединениями данной группы.

Положения, выносимые на защиту

1. Восстановление нормальных показателей эритропоэза в ЭО, качественных характеристик эритроцитов и кроворазрушения в селезенке после подострого воздействия различных доз ПХБ на организм крыс занимает не менее двух месяцев, с более выраженными негативными проявлениями в отношении системы «красной» крови после завершения введения меньших доз интоксиканта.

2. Восстановительный период после завершения подострого введения различных доз ПХБ характеризуется сложными компенсаторными перестройками в центральном и периферическом звеньях эритрона и имеет определенные особенности в сроках и характере проявлений в зависимости от дозы поступившего в организм ПХБ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в учебную и научно-исследовательскую работу кафедры морфологии и физиологии человека и животных Башкирского государственного университета; кафедры патологической физиологии, кафедры общей гигиены с экологией Башкирского государственного медицинского университета.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2004), 70-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых БГМУ (Уфа, 2005), Всероссийской конференции молодых исследователей «Физиология и медицина» (С.-Петербург, 2005), I-м съезде физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» (Сочи, 2005), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Типовые патологические процессы» (Уфа, 2005), Республиканской конференции молодых ученых «Новые технологии в

медицине – 2005» (Уфа, 2005), расширенном межкафедральном заседании кафедры нормальной физиологии, биологической и биоорганической химии, военной и экстремальной медицины, гистологии и эмбриологии БГМУ (Уфа, 2006).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы исследований», главы «Собственные результаты», главы «Обсуждение полученных результатов», выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация изложена на 181 страницах машинописи, включает 23 таблицы, 19 рисунков и 7 микрофотографий. Указатель литературы включает 234 источника (отечественных - 126, иностранных – 108).

ГЛАВА 1 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 (рис.1).

Колониеобразующая единица (клетка) КОЕгммэ – гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарная, образующаяся 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 (Захаров Ю.М. и соавт., 1994). Колониеобразующая единица эритроцитарная дифференцируется затем в препроэритробласт, а последний – в проэритробласт (Breton – Gorius J. et al., 1991). Взаимодействие эритроцитарной колониеобразующей единицы и препроэритробласта и проэритробласта со специфическими, чувствительными к их мембранам, адгезивными молекулами (сиалоадгезины и рецепторы эритробластов) моноцитов/монобластов и макрофагов костного мозга (Crocker P.R. et al., 1991) формирует эритробластические островки костного мозга. Последние и являются морфофункциональными единицами костного мозга, в которых протекает эритропоэз, - от проэритробласта до ретикулоцита включительно (Bessis M. et al., 1978). В эритробластических островках развитие нормобластов заканчивается их денуклеацией и превращением в ретикулоциты с последующим высвобождением этих клеток из «короны» эритробластического островка и далее в просвет синусоидов костного мозга.

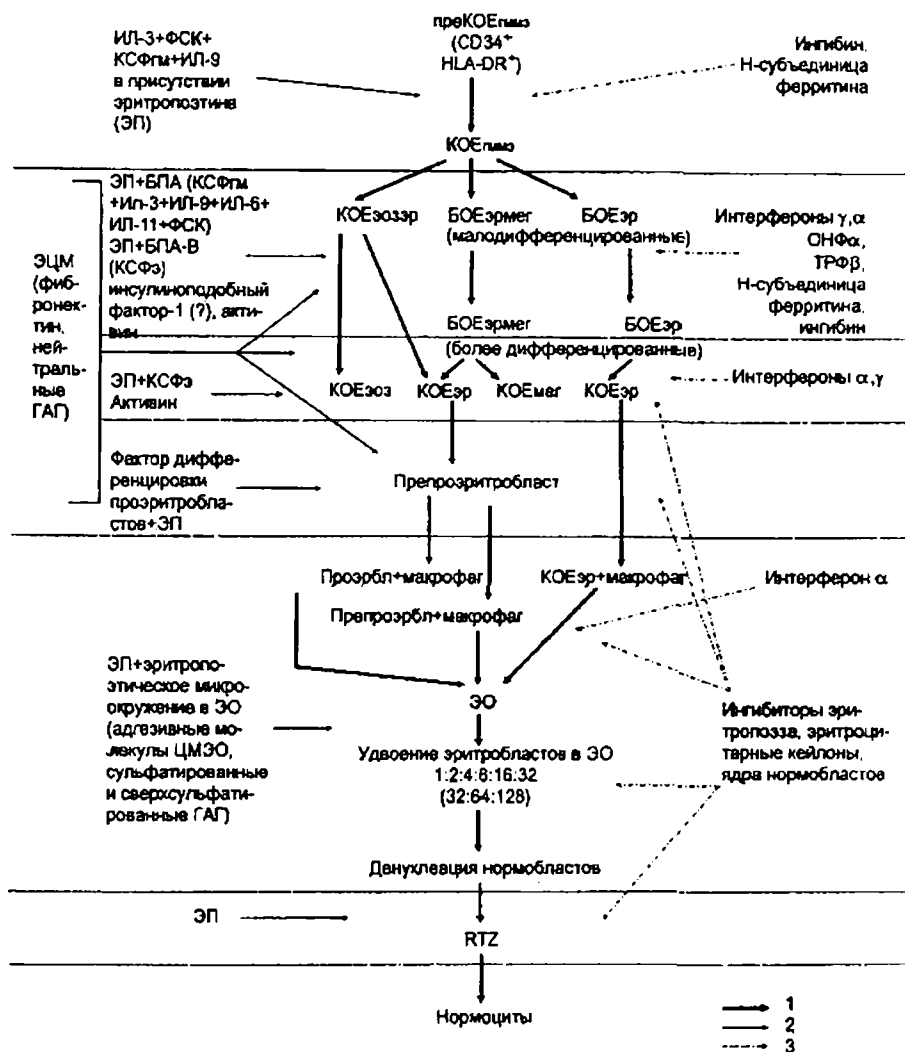


Рис. 1. Регуляция формирования кроветворных клеток (Захаров Ю.М., 2002).

ПреКОЕгммз — преколониобразующая клетка гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарная; БОЕэрмег — бурсообразующая единица эритроцитарно-мегакариоцитарная; БОЕэр — БОЕ эритроцитарная; КОЕэоззр — 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; ЦМЗО — целлюлярный метрикс эритробластического островка; ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс;

ИЛ — интерлейкин; КСФгм — колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный; КСФэ — колониестимулирующий фактор эритроцитарный; ЭП — эритропоэтин; БПА — бурспромоторная активность; ОНФз — опухолюнекротизирующий фактор α; ГАГ — гликозаминогликаны; RTZ — ретикулоциты; ТРФβ — трансформирующий рост фактор β, секрет α-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 (Sonoda Y. et al., 1994). 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 (Kurtz A. et al., 1982) и активин. Первый из них активирует эритропоэз опосредованно, через стимуляцию биосинтетических процессов в организме. Активин А, продуцируемый стромальными клетками костного мозга и представленный молекулами – гомодимерами $\beta\alpha\beta\alpha$, потенцирует эффект эритропоэтина на дифференциацию эритроцитарных бурстообразующей и колониеобразующей единиц человека (Yu A.W. et al., 1994). Усиливающее эффект эритропоэтина влияние активина А рассматривается как компенсационный ответ на угнетение эритропоэза воспалительными цитокинами (опухольнекротизирующий фактор- α и интерлейкин-1), способными одновременно резко усиливать секрецию активина в костном мозге. Активирует пролиферацию бурстообразующей единицы эритроцитарной, а также колониеобразующей единицы эритроцитарной на фоне действия на эти клетки эритропоэтина и бурстпромоторная активность В-лимфоцитов, соединение, обозначаемое также

как «колониестимулирующий фактор эритроцитарный». 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» (Udura K.B. et al., 1986) и эритропоэтином.

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 (Захаров Ю.М. с соавт., 1994), 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 α , контролирующая ген эритропоэтина, является одной из основ гипоксической регуляции экспрессии эритропоэтинового гена (Захаров Ю.М., 2005).

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 колониобразующей единицы к ее геному в ходе действия КСФ на колониобразующую единицу (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002).

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 α и βA (βA – общая субъединица в молекуле ингибина и активина). В микроокружении гемopoэтических клеток ингибин оказывает тормозящее действие на КОЕгммэ, БОЕэ и КОЕэ (Broxmeyer H.E., 1992).

Н-субъединица ферритина угнетает формирование КОЕгммэ и БОЕэ, тормозя эти клетки в S фазе клеточного цикла (Broxmeyer H.E., 1992).

Трансформирующий рост фактор- β тормозит развитие ранних БОЕэ, взаимодействуя с серинтреонинкиназой рецепторов цитокинов на мембране БОЕэ и модулируя их эффект, стимулирующий дифференциацию этой клетки (Keller J.R. et al., 1994). Трансформирующий рост фактор $\beta 1$ угнетает пролиферацию репопулирующих клеток в долговременных культурах костного мозга (Sitnicka E. et al., 1996) и тормозит пролиферацию КОЕгммэ, ранних бурстобразующих единиц эритроцитарных и колониеобразующих единиц гранулоцитарно-моноцитарных в S-фазе клеточного цикла. Этот эффект трансформирующего рост фактора β 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 (Ewen M.E. et al., 1993; Koff A. et al., 1993).

Макрофагальный воспалительный белок- $I\alpha$ тормозит синтез ДНК и размножение КОЕгммэ и БОЕэ (Graham G.J., Whicht E.Y., 1990).

Опухольнекротизирующий фактор- α секретируется макрофагами, В-лимфоцитами и клетками-естественными киллерами. Индукторами его синтеза и секреции являются липополисахарид, эндотоксин, КСФ-ГМ, ИЛ-3. Опухольнекротизирующий фактор- α угнетает в культуре формирование БОЕэ из CD34+ клеток костного мозга, подавляет стимулирующее влияние

эритропоэтина на БОЕэ. Возбуждение опухольнекротизирующим фактором- α его рецептора p^{55} приводит к торможению перехода клетки в S-фазу клеточного цикла (Rogy M.A. et al., 1994; Zhang Y. et al, 1995).

Интерферон - γ угнетает развитие КОЕэ, блокирует клеточный цикл CD34+ клеток (Means R.T. et al., 1994).

Угнетение эритропоэза созданием посттрансфузионной полицитемии или введением ингибитора эритропоэза с плазмой полицитемичных крыс угнетает эритропоэтическую функцию центральных макрофагов эритробластических островков (Захаров Ю.М. с соавт., 1994).

1.2. Эритробластический островок как морфофункциональная единица эритропоэза

Эритробластические островки впервые были обнаружены М. Bessis и J. Breton-Gorius в 1956 году на электронограммах костного мозга больных с железодефицитной анемией (Bessis M., Breton-Gorius J., 1956). Электронно-микроскопические исследования позволили установить структуру эритробластических островков: состоящая из одного или нескольких слоев эритробластов «корона» окружает центральный макрофаг эритробластического островка (Bessis M., et al., 1978; Prenant M, 1980).

Эритробластический островок является функционально-анатомической единицей эритрона, поддерживающей эритропоэз в гемопоэтической ткани (Bessis M., 1958, 1986). 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 (Бернат И., 1975; Захаров Ю.М. с соавт., 1988; Коробкин А.В. с соавт., 1988; Рассохин А.Г. с соавт., 1989; Bessis M., Breton-Gorius J., 1956; Matsuoka K., 1965; Ben-Ishay Z, Yoffey J.M., 1974; Bessis M., 1986). По данным фазово-контрастной и оптической микроскопии, «корона» островков содержит до 40-50 эритроидных клеток (в среднем около 20), а общее количество ЭО достигает $320 - 360 \times 10^3$ на одну бедренную кость 4-6-

недельных крыс линии Вистар, у взрослых самцов Вистар - $317-440 \times 10^3$, у самок - $240-441 \times 10^3$ на одну бедренную кость (Рассохин А.Г., 1997).

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 (Matsuoka K., 1965; Prenant M., 1977).

В результате взаимодействия КОЕэ и проэритробласта со специфическими адгезивными молекулами - сиалоадгезинами и рецепторами эритробластов, экспрессированными на мембране моноцитов/монобластов и макрофагов костного мозга, формируются эритробластические островки костного мозга, в которых протекает эритропоэз от проэритробласта до ретикулоцита (Захаров Ю.М., 2000).

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 8 или менее 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 ядродержащих 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 ядродержащих 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 (Захаров Ю.М. с соавт., 1990).

Развитие нормобластов в эритробластических островках включает процесс их денуклеации с превращением в ретикулоциты и последующим высвобождением их из «короны» ЭО и далее в просвет синусоидов костного мозга. Процессы дифференциации эритроидных клеток протекают под контролем гемопоэтических цитокинов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса с участием центральных макрофагов эритробластических островков (Захаров Ю.М., 2000).

Экспериментально установлено, что нормальный физиологический эритропоэз в ЭО характеризуется постоянством содержания островков в единице объёма кроветворной ткани, их количества, формирующегося при взаимодействии КОЕэ или проэритробласти либо с резидуальными макрофагами костного мозга, либо с макрофагами ЭОинв. Постоянно и соотношение волн амплификации эритробластов в «короне» ЭО1, ЭО2, ЭО3 (Захаров Ю.М., 2002).

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 проэритробласти в «короне» ЭОинв. (реконструкция эритропоэза) сопровождается более интенсивным высвобождением из неё ретикулоцитов (Захаров Ю.М., Медяник Б.В., 1994; Захаров Ю.М., 2002).

Стимуляция эритропоэза *in vivo* (в результате экспериментальной острой кровопотери, фенилгидразиновой гемолитической анемии, гипобарической гипоксии, инъекции эритропоэтина 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 эритропоэз после дифференцировки в их «короне» КОЕэ или проэритробласта). Процесс дифференцировки КОЕэ происходит и в ЭОЗ (что не характерно для нормального физиологического эритропоэза).

Компенсационный эритропоэз характеризуется появлением «суперЭО», формирующих более 32 оксифильных нормобластов, что приводит к усилению воспроизводства эритроцитов (Захаров Ю.М., Тишевская Н.В., 1997).

Торможение эритропоэза (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 эритропоэза макрофагов ЭОинв. (уменьшение числа ЭОрек.). Вследствие этого в эритроидной ткани накапливаются зрелые островки - ЭОинв., воспроизводство ретикулоцитов затормаживается (Воргова Л.В., Захаров Ю.М., 1990; Захаров Ю.М. с соавт., 1990).

Таким образом, в костном мозге нормальный, активированный или заторможенный эритропоэз отражается в регистрируемых количественно изменениях функционального состояния ЭО (Захаров Ю.М., 2002).

Центральные макрофаги эритробластических островков участвуют в создании "гемопозитического индуцирующего микроокружения", определяющего пролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ряда, необходимые для поддержания эритропоэза в костном мозге (Харченко М.Ф. с соавт., 1995).

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 (Breton-Gorius J. et al, 1991; Crocker P.R. et al., 1991; Mohandas N., 1991).

Фагоцитоз ядер нормобластов и повреждённых эритроидных клеток свидетельствует об участии центральных макрофагов не только в процессах образования, но и разрушения эритроцитов (Рассохин А.Г. с соавт., 1989; Bessis M., 1972).

Трофическая функция центральных макрофагов осуществляется благодаря явлению рофеоцитоза, характерного для всех эритроидных клеток и представляющего собой разновидность микропиноцитоза (Policard A., Bessis M., 1962).

Центральные макрофаги принимают участие в регуляции пролиферации и созревания эритроидных клеток «короны» ЭО, секретируя эритропоэтин (Rich I.N. et al., 1982, 1991, 1994) и такие цитокины, как КСФ-ГМ и КСФ-Г, способствующие бурстпроторной активности и усиливающие эффекты эритропоэтина (Захаров Ю.М., 1998), а также гликозаминогликаны, в межклеточные промежутки между макрофагом и окружающими его клетками. Такое концентрирование цитокинов в межклеточных промежутках благоприятствует более эффективной их рецепции эритроидными клетками (Захаров Ю.М., Тишевская Н.В. 1997; Bessis M. et al., 1978). Кроме того, центральные макрофаги секретируют опухольнекротизирующий фактор- α , интерлейкин-1 α , интерфероны α и γ , ингибирующие пролиферацию и дифференциацию БОЕэ (Захаров Ю.М., 1998).

При электронно-микроскопическом исследовании костного мозга обнаружены тесные контакты эритробластов и цитоплазматических отростков макрофагов (Prenant M., 1977). Вместе с тем показано, что *in vitro* размножение эритроидной ткани может протекать в присутствии значительной концентрации эритропоэтина и без участия макрофагов (Bessis M. et al., 1978; Mize C. et al., 1977). 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 (Каюмова А.Ф., 1996).

Эти данные позволяют утверждать, что нормальный эритропоэз *in vivo* протекает почти полностью в эритробластических островках костного мозга (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002).

1.3. Влияние полихлорированных бифенилов на организм человека и животных

В последние 30 лет уделяется повышенное внимание группе стойких органических загрязнителей (СОЗ), которые воздействуют на среду обитания на чрезвычайно низком уровне (нижний предел обнаружения – 10^{-8} - $10^{-13}\%$). Многие из них были известны уже давно и широко использовались в промышленности и сельском хозяйстве большинства стран. Эти соединения относятся к классу хлорорганических соединений и обладают рядом специфических признаков:

- биоконцентрирование (или биоаккумуляция) – за счет того, что растворимость в воде низкая и высокая в жирах и липидах;
- глобальная распространенность за счет способности переноситься на большие расстояния;
- чрезвычайная стойкость к физическим, химическим и биологическим изменениям;
- способность оказывать токсическое воздействие на организмы в крайне малых дозах.

В настоящее время UNEP (United Nations Environmental Project) особо выделяет группу из 12 соединений и групп соединений, на которые следует обращать первоочередное внимание при экологических исследованиях. Эта так называемая «грязная дюжина» включает в себя следующие вещества: полихлорированные бифенилы (ПХБ), полихлорированные дибензо-п-диоксины (ПХДД), полихлорированные дибензофураны (ПХДФ), алдрин,

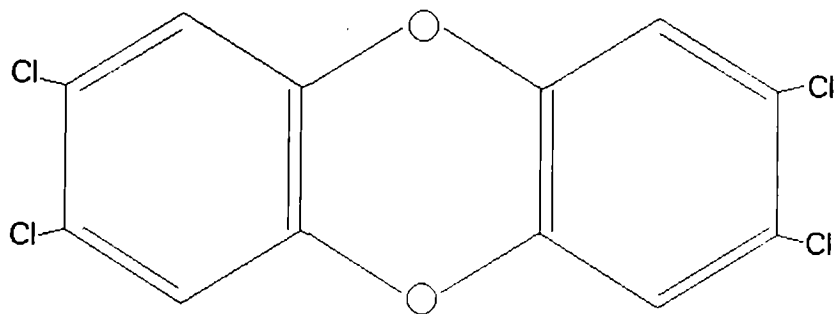
диэлдрин, дихлор-дифенил-трихлорэтан (ДДТ), эндрин, хлордан, гексахлорбензол (ГХБ), мирекс, токсафен и гептахлор (Юфит С.С., 2001)

Этот список был составлен в результате большого количества международных консультаций и форумов. Главным итогом этой работы стало принятие и подписание 23 мая 2002 года в Стокгольме Глобальной международной конвенции о запрещении СОЗ, к которой присоединилась и Россия.

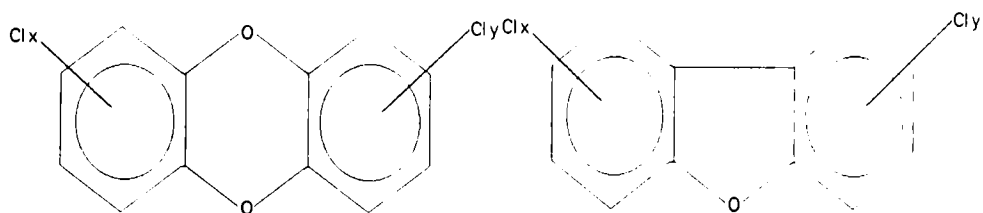
Стокгольмская Конвенция содержит целый ряд предложений и мероприятий по изучению воздействия СОЗов на здоровье человека, животных, растения, изучению путей распространения этих веществ, а также запрещение их производства и использования. Частью этой программы является концепция эколого-аналитического контроля, которая предполагает осуществление исследований по выявлению и оценке источников загрязнения, определение уровней загрязнения природных и пищевых объектов СОЗов в результате антропогенного воздействия (прямого, косвенного или катастрофического) на окружающую среду и человека.

Среди СОЗов ПХБ являются одними из самых распространенных. Они массово производились и использовались, начиная с 1929 года. С тех пор и до прекращения их промышленного выпуска в 1986 году в мире было произведено около 2 миллионов тонн ПХБ.

ПХБ относятся к классу ароматических соединений, состоящих из двух бензольных колец, соединенных через межъядерную связь С-С и замещенных от одного до десяти атомами хлора в *орто*-, *мета*- или *пара*- положениях (рис.2). Существует 209 индивидуальных конгенов ПХБ, отличающихся числом и положением атомов хлора в молекуле, имеющих общую формулу: $C_{12}H_{10-n}Cl_n$, где $n=1-10$.

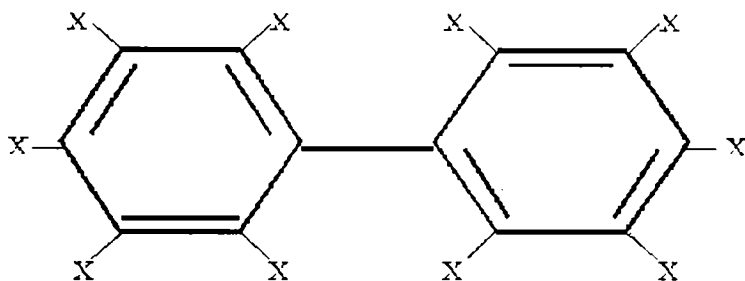


2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin



Dibenzodioxin

Dibenzofuran



X=H или Cl

 $C_{12}H_{(10-n)}Cl_n$ Biphenyl

Рис. 2. Структурная формула полихлорированных углеводородов и ароматических эфиров.

По своим физико-химическим свойствам конгенеры ПХБ близки к диоксинам. Размеры молекулы находятся в диапазоне 9-10,5Å в длину и около 3Å в ширину. ПХБ обладают рядом уникальных физических и химических свойств: исключительными теплофизическими и электроизоляционными характеристиками, термостойкостью, инертностью по отношению к кислотам и щелочам, огнестойкостью, хорошей растворимостью в жирах, маслах и

органических растворителях, высокой совместимостью со смолами, отличной адгезионной способностью (Худолей В.В. с соав., 2000).

Это обуславливало их широчайшее применение в качестве диэлектриков в трансформаторах и конденсаторах, гидравлических жидкостей, теплоносителей и хладоагентов, смазочных масел, компонентов красок, лаков и клеевых составов, пластификаторов и наполнителей в пластмассах и эластомерах. антипиренов, растворителей (Клюев Н.А., Бродский Е.С., 2000; Юфит С.С., 2001).

В основе промышленного получения ПХБ лежит заместительное хлорирование бифенила в присутствии катализатора электрофильного замещения (обычно Fe) (Клюев Н.А., Бродский Е.С., 2000).

В России производились ПХБ под следующими торговыми марками:

1. совол-пластификаторный (ГОСТ-6-01-24-85), состоящий из тетра-, пента-, гекса- и гептахлорированного бифенила;
2. совтол-10 (ГОСТ-6-01-17-85), состоящий из пентахлордифенила в смеси с трихлорбензолом в соотношении 9:1 по массе;
3. гексол – полихлорированный дифенил с гексахлорбутадиеном.

Степень хлорирования зависит от продолжительности реакции, которое составляет от 12 до 36 ч. Реакция электрофильного замещения проходит неспецифически, поэтому продукт содержит смесь большого числа индивидуальных ПХБ – от 30 до 100 соединений. Большинство из них содержат от 3 до 8 атомов хлора, хотя имеются и небольшие количества как более, так и менее хлорированных ПХБ. Эти смеси известны под различными фирменными названиями – Арохлор (США), Канехлор (Япония), Хлорфен (Германия), Делор (Словакия), Фенохлор (Франция), Фенхлор (Италия) Совол и Совтол (СССР, Россия), состав которых регламентирован (табл. 1).

Таблица 1

Приблизительный состав технических смесей Арохлоров (в%)

Эмпирическая формула	Число атомов хлора	АРОХЛОР					
		1221	1232	1242	1248	1254	1260
$C_{12}H_{10}$	0	10					
$C_{12}H_9Cl$	1	50	26	1			
$C_{12}H_8Cl_2$	2	35	29	13	1		
$C_{12}H_7Cl_3$	3	4	24	45	22	1	
$C_{12}H_6Cl_4$	4	1	15	31	49	15	
$C_{12}H_5Cl_5$	5			10	27	53	12
$C_{12}H_4Cl_6$	6				2	26	42
$C_{12}H_3Cl_7$	7					4	38
$C_{12}H_2Cl_8$	8						7
$C_{12}HCl_9$	9						1
Приблизительная молекулярная масса		200,9	232,2	266,5	299,5	328,4	375,7

Характер и динамика распределения ПХБ в окружающей среде во многом определяются их физическими свойствами, такими как химическая инертность, достаточно высокая плотность паров и способность сорбироваться на частицах. Несмотря на постепенное сокращение применения ПХБ в хозяйственной деятельности, они продолжают загрязнять окружающую среду, и в настоящее время эти токсичные продукты, распространившиеся по всему Земному шару, присутствуют в организме каждого из жителей планеты (Клюев Н.А., Бродский Е.С., 2000; Юфит С.С., 2001). По мере включения ПХБ в биологические пищевые цепи происходит прогрессивная потеря низкохлорированных компонентов благодаря их селективной биотрансформации. Поэтому в организмах человека и животных накапливаются наиболее опасные высокохлорированные ПХБ (Клюев Н.А., Бродский Е.С., 2000).

По данным Всемирной организации здравоохранения (Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Протокол №2, 1980), основными путями поступления ПХБ в окружающую среду являются следующие:

- ☐ испарения из пластификаторов;
- ☐ выделение при сжигании бытовых и промышленных отходов, а также при возгорании трансформаторов, конденсаторов и другого промышленного оборудования, в котором используются ПХБ;
- ☐ утечки с другими промышленными отходами; вывоз ПХБ на свалки и поля аэрации;
- ☐ другие неконтролируемые пути.

Загрязнение окружающей среды происходит главным образом по первым трем каналам.

В России величины ПДК касаются только промышленных смесей ПХБ. В качестве стандартной смеси, по которой производился расчет ПДК, был принят Арохлор 1254. ПДК для ПХБ имеют следующие значения (Клюев Н.А., Бродский Е.С., 2000):

- атмосферный воздух – 1 мкг/м^3 ;
- воздух рабочей зоны – 1 мг/м^3 ;
- вода (водные объекты хозяйственного и культурно-бытового водопользования) – 1 мкг/л ;
- почва – $0,1 \text{ мг/кг}$;
- пищевые продукты (в пересчете на жир): молоко – $1,5 \text{ мг/кг}$; рыба – 5 мг/кг .

Помимо названных нормативных величин существуют ПДК в питьевой воде для монохлорбифенилов – 1 мкг/л ; дихлорбифенилов – 1 мкг/л ; трихлорбифенилов – 1 мкг/л и пентахлорбифенилов – 1 мкг/л (Питьевая вода. Санитарные правила и нормы, 1996). Аналогично для почв ПДК (в мг/кг) равны: для ТрХБ-0,03, для ТХБ-0,06, для ПеХБ-0,1. Однако возможность применения этих нормативов не обоснована ни приборно-методической базой, ни тем, что эти группы ПХБ не встречаются отдельно, а только в виде смесей.

Последние исследования патогенеза воздействия диоксиноподобных соединений на организм человека привели к созданию концепции «диоксиновой болезни», наиболее полно описывающей наблюдаемые процессы и изменения (Епифанцев А.В. с соавт., 2002).

Современные методы и подходы, используемые аналитиками при анализе объектов окружающей среды на содержание ПХБ, позволяют определять все конгенеры, несмотря на то, что ни одна хроматографическая колонка не может в настоящее время разделить все 209 компонентов ПХБ. Доминирующими методами являются:

1) газо-жидкостная хроматография (ГЖХ) с использованием селективного к хлорсодержащим соединениям электронозахватного детектора (ЭЗД) (EPA Method 8082A. Polychlorinated biphenyls (PCBs) by gas chromatography, 1999);

2) сочетание ГХ-МС низкого разрешения (Клюев Н.А., Бродский Е.С., 2000);

3) для определения планарных ПХБ (№77, 81, 126, 169) сочетание ГХ с МС высокого разрешения (EPA Method 1668. Chlorinated biphenyls congeners in water, soil, sediment and tissue by HRGC/HRMS, 1999)

Названные методы позволяют разрешать любые проблемы, связанные с детектированием ПХБ, вне зависимости от характера природной матрицы.

Основными путями разрушения и разложения ПХБ во внешней среде являются:

1. фотолиз;

2. микробное разложение (гидроксилирование и кольцевое расщепление молекул ПХБ);

3. в ходе метаболизма в организме птиц и млекопитающих (дехлорирование и изомерное преобразование молекул ПХБ, в процессе которого образуется более токсичный полихлорированный дибензофуран) (Бенес В., 1980).

4. промышленное уничтожение:

- а) пиролиз (Абдуллина Г.М., 1999);
- б) дехлорирование;
- в) фторирование.

Основным путем поступления ПХБ в организм человека и животных является желудочно-кишечный тракт (с продуктами и водой), при профессиональном контакте с ПХБ – органы дыхания и кожа (Кратов И.А., 1991; Zuccato E., et al., 1999). По данным ВОЗ, в организм человека, не имеющего профессионального контакта с ПХБ, поступает с пищей, водой и воздухом от 5 до 100 мкг токсиканта в сутки (Kannan K. et al., 2002).

В организме человека и животных ПХБ подвергаются биотрансформации, включающей две фазы:

1) фазу окисления, при которой происходят ферментативные процессы с участием цитохром-Р-450- монооксигеназной системы;

2) фазу конъюгации – идет образование полярных соединений с помощью УДФ-глюкуронил-трансферазы и сульфотрансферазы (Габдуллина Н.Т., 2001).

В процессе биотрансформации ПХБ образуются более токсичные метаболиты, оказывающие повреждающее действие на биологические мембраны (Lee J.Y. et al., 2002).

Усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) при воздействии ПХБ на организм можно рассматривать не только как признак прямого прооксидантного действия яда, но и как следствие общей неспецифической реакции на стрессорное воздействие, а также как результат усиления функционирования микросомальных систем детоксикации.

По мере нарастания концентрации и продолжительности воздействия ПХБ на организм происходит усиление генерации активных форм кислорода и перекиси водорода, что в дальнейшем приводит к срыву собственных антирадикальных и антиперекисных механизмов, активации прооксидантных процессов, снижению собственных антиоксидантных систем организма и развитию токсического синдрома пероксидации.

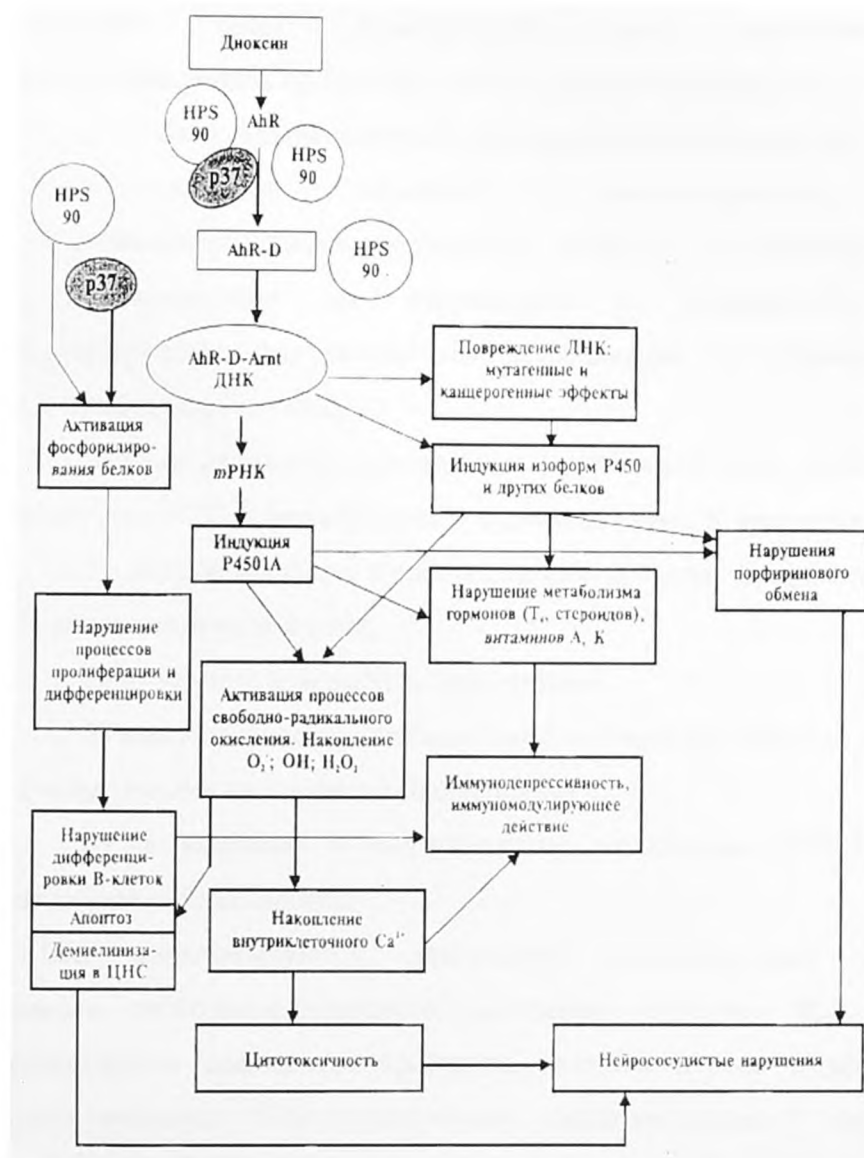


Рис. 3. Механизмы действия диоксина и диоксинсодержащих веществ (Бирнбаум Л., 2003).

Таким образом, общие механизмы токсического действия ксенобиотика представляет собой совокупность двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов, к которым относятся (рис.3):

- молекулярные механизмы повреждающего действия яда;
- процессы, связанные с молекулярными механизмами, компенсирующими повреждающее действие токсических веществ и направленными на сохранение и поддержание гомеостаза (микросомальные механизмы детоксикации и сопряженные с ним реакции конъюгации).

По данным некоторых исследователей (Мышкин В.Ф., 2000), механизмы детоксикации ПХБ включают четыре основных звена. К ним относятся:

- 1) микросомальные монооксигеназы, а также фосфолипиды мембран эндоплазматической сети;
- 2) субстраты и ферменты конъюгации;
- 3) макроэргические системы, необходимые для реакций конъюгации и составляющие их процессы биоэнергетики;
- 4) ферментные и неферментные механизмы антирадикальной и антиперекисной защиты.

ПХБ характеризуются длительной индуцирующей способностью процессов свободнорадикального окисления (Тутельян В.А., 1990), что сопровождается дефицитом природных антиоксидантов в организме, при котором процессы ПОЛ приобретают неконтролируемый характер, играя ведущую роль в токсическом действии этих соединений.

При остром отравлении ПХБ у животных наблюдается снижение аппетита, уменьшение массы тела, потеря болевой чувствительности, расстройства координации. При хроническом отравлении у животных наблюдается учащение дыхания, уменьшение массы тела, отечность подкожной клетчатки, дерматиты (Kim B. et al., 2002).

При хроническом отравлении ПХБ в производстве наблюдается большое разнообразие клинической картины, но наиболее часто отмечаются хлоракне,

пигментация кожи, психоневрологические нарушения (вегетативно-сосудистые расстройства в виде повышения артериального давления в пределах «пограничной зоны»), снижение либидо, увеличение лимфатических узлов, нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия), нарушение зрения. Интоксикация веществами, содержащими диоксины, проявляется такими синдромами, как дегенеративно-дистрофические изменения кожи, подтвержденные гистологически; хронический токсический гепатит со снижением антитоксической и синтетической функции печени, печеночная порфирия, изменения изоферментного спектра ЛДГ; вегетативно-сенсорная полинейропатия; хронический токсический бронхит с бронхоскопически-выявляемой диффузной атрофией слизистой оболочки бронхов; хронический ринофаринголарингит. Также наблюдается снижение показателей фагоцитоза. Т-клеточного иммунитета, повышение количества натуральных киллеров и В-лимфоцитов. ПХБ является потенциальным фактором риска развития бесплодия, спонтанных абортов, мертворождений, врожденных пороков развития (Курляндский Б.А., 2002; Ревич Б.А., 2002).

Токсическое действие ПХБ характеризуется политропностью. Длительное воздействие ПХБ на организм животных приводит к нарушению белкового, жирового, углеводного, витаминного обменов, нарушению энергетического баланса (Толстомятова Г.В., 1982).

Мембранотоксическое действие ПХБ обусловлено непосредственным проникновением липофильных компонентов токсиканта в гидрофобные составляющие структуры мембраны эритроцитов, что приводит к существенным изменениям ее физико-химических свойств, изменению микровязкости и пластичности (Башкатов С.А, Давлетов Э.Г. с соавт., 1998; Наймушин А.А., 1998)

В результате воздействия токсиканта наблюдается подавление глюконеогенеза и развитие прогрессирующей гипоксемии (Мышкин В.А., 2000).

Неврологические нарушения при воздействии ПХБ связаны с раздражающим и наркотическим действием токсиканта: сначала наблюдается возбуждение, а затем угнетение центральной нервной системы (Башкатов С.А., Давлетов Э.Г. с соавт., 1998; Lee J.Y. et al., 2002).

ПХБ оказывают гонадотропный эффект, проявляющийся подавляющим воздействием на сперматогенез у мужчин и овогенез у женщин, вследствие чего возникают нарушения репродуктивной функции биологического объекта (Hardell L., 2002).

ПХБ обладает эстрогенной и антиандрогенной активностью, способен вмешиваться в естественные пути эндокринной регуляции процессов гаметогенеза и стероидогенеза в мужском организме (Hugla J.L., 1999; Koga N. et al., 1998; Kim S.S. et al., 2002).

При введении крысам смеси Арохлор-1254 наблюдалось уменьшение числа сперматозоидов в семенниках животных в 1,5 раза, снижение их подвижности и увеличение числа патологических форм (Муфазалова Н.А., 1992). По литературным данным (Руднева И.И., 1999), в гонадах рыб, подвергнутых воздействию ПХБ, концентрация ксенобиотика была в 4,5 раза выше, чем в гонадах интактных особей. Кроме того, ПХБ вызывают удлинение сроков беременности у крыс, повышение неонатальной смертности у экспериментальных животных (Gray L.E., 1995).

Тератогенный эффект ПХБ связан с возникновением нарушений развития органов и систем, проявляющихся в постнатальном периоде (Eriksson P., 1997; Akita M. et al., 2002).

Эмбриотоксический эффект проявляется гибелью плода или уменьшением его размеров и массы при нормальной дифференцировке тканей (Боев В.М., 1999; Guvenius D.M., 2002)

Иммунные нарушения при воздействии ПХБ носят дозозависимый характер. Так, высокие дозы токсиканта оказывают иммуотоксическое действие (атрофия тимуса, истощение клеточных элементов лимфоидных органов и костного мозга), при воздействии малых доз ПХБ наблюдаются

иммуномодулирующие эффекты: снижение активности иммунокомпетентных клеток, снижение иммунитета (Абдуллина Г.М. с соавт., 2002; Мышкин В.Ф., 1995; Мышкин В.А., 2000). Показано снижение неспецифической резистентности у детей и подростков, также снижение поствакцинального иммунитета под влиянием поступивших в организм хлорбифенилов (Попова А.Ю., 1997; Ревич Б.А., 2002).

Выявлено антитироксिनное действие ПХБ. Конкурируя с тиреоидными гормонами за связывание с тироксинпереносящим белком – транстиретином (Mors D.C., 1995), ПХБ вытесняют тироксин из связи с белком – переносчиком. Диоксининдуцируемое снижение уровня циркулирующего тироксина приводит к усилению секреции гипофизом тиреотропного гормона, что может привести к новообразованиям в щитовидной железе (Абдуллина Г.М. с соавт., 2002; Kato Y., 1999).

В процессе взаимодействия ПХБ с ферментами эндоплазматической сети возможно образование окисей арина, являющихся потенциальными канцерогенами (Fish K.M. et. al, 1997). В результате нарушения синтеза ДНК в половых клетках изменяются наследственные свойства организма, то есть ПХБ могут вызывать мутагенный эффект (Giesy J.O., 1998).

Таким образом, поступление ПХБ в организм человека и животных может приводить к функциональным и структурным нарушениям внутренних органов за счет активации ПОЛ, развития тканевой гипоксии, энергетического дефицита и нарушения мембранных структур клеток; влиять на различные виды обмена и вызывать отдаленные эффекты их воздействия.

1.4. Влияние полихлорированных бифенилов на периферическую кровь и процессы эритропоэза

Изучение механизмов токсического действия ПХБ имеет огромное значение для предупреждения, а также возможной коррекции возникающих нарушений в организме при воздействии токсиканта (Мышкин В.А., 2000; Муфазалова Н.А., 2001; Гайсина А.Ф., 2002).

Влияние ПХБ на систему крови разнообразно. Например, потребление обезьянами корма, содержащего ПХБ, вызывало уменьшение гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, белков плазмы, отмечалась гипоплазия костного мозга (Kodavanti P.R., 1998; Karlsson M. et al., 2002). При хроническом отравлении ксенобиотиком степень неэффективного эритропоза в костном мозге возрастал в три раза, вследствие чего наблюдалось усиление деструкции эритроидных клеток и их интенсивный фагоцитоз костномозговыми макрофагами (Толстомятова Г.В., 1982).

По данным Наймушина А.А. (1999), введение крысам промышленного продукта совтол-10, представляющего собой смесь хлорированных бифенилов и трихлорбензолов в соотношении 2:1, происходит уменьшение резистентности эритроцитов к гемолитическому действию соляной кислоты, что доказывает прямое мембранодеструктивное действие совтола.

Мембранотоксическое действие ПХБ обусловлено непосредственным проникновением липофильных компонентов токсиканта в гидрофобные составляющие структуры мембраны эритроцитов, что приводит к существенным изменениям ее физико-химических свойств, изменению микровязкости и пластичности (Башкатов С.А., Давлетов Э.Г. с соавт., 1998; Наймушин А.А., 1998).

У крыс, подвергнутых подострой интоксикации ПХБ, развивается лейкопения с последующим лейкоцитозом в периферической крови, уменьшается количество костно-мозговых предшественников всех видов лейкоцитов, снижаются костно-мозговой индекс и лейко-эритробластическое отношение, уменьшается функциональная активность лейкоцитов, что доказывается, в частности, ослаблением их способности генерировать активные формы кислорода, снижением активности сукцинатдегидрогеназы, повышением активности пероксидазы, щелочной и кислой фосфатазы (Сабирова И.Р., 2004).

В работе Муфазаловой Н.А. (2002) у мышей выявлено формирование глубокой лейкопении, нейтропении и лимфопении, значительное уменьшение

числа фагоцитирующих клеток и снижение их поглотительной способности при экспериментальном изучении иммунотоксических свойств ПХБ.

При воздействии ПХБ у крыс наблюдается увеличение массы селезенки на 25% (Сэффнер В. и соавт., 1989), уменьшение массы тимуса на 30% и снижение в нем активных лимфоидных клеток (Grasman K.A. et al., 2001), снижение содержания моноцитов, лимфоцитов, угнетение пролиферации лимфоцитов, снижение числа макрофагов (Webster D. et al., 2000) и их функциональной активности (Басырова Н.К., 2001).

Полигалогенированные циклические ароматические углеводороды, к которым относятся ПХБ, и хлорированные пестициды обладают общими характеристиками, что обусловлено их химическим родством, избирательной кумуляцией обоих типов соединений в жировой ткани, молоке, что тесно связывает их с проблемой носительства химических веществ и ее последствий для здоровья человека; синергизмом действия указанных соединений (Крыжановская М.В., 1976). Отдаленные эффекты действия пестицидов (гербицидов) разнообразны. Экспериментальными и клиническими данными показано цитогенетическое, эмбрио- и гонадотропное действие производных гербицидов 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), проникновение их через гематоэнцефальный и гематотестикулярный барьеры (Каюмова А.Ф., 1996; Галимов Ш.Н., 2000). В работах Каюмовой А.Ф. (1996) и Щепанского В.О. (1995), посвященных исследованиям процессов эритропоэза и эритродиереза, показано развитие анемии у крыс, получавших 2,4-Д. Авторы связывают это явление с прямым токсическим действием вещества на мембрану эритроцитов, активацией в них ПОЛ, снижением антиокислительной активности, а также с активацией эритрофагоцитоза макрофагами костного мозга и нарушениями клеточно-клеточных взаимодействий в костном мозге, выразившимся в снижении кооперации КОЕэ с макрофагами.

В результате длительного или многократного повреждающего воздействия на организм факторов среды, в том числе и при интоксикации экзогенными токсинами, в биологических системах развиваются процессы адаптации и

компенсации, направленные на поддержание гомеостаза и обуславливающие полноценность функционирования различных органов и систем организма в качественно новых условиях. Так, например, в экспериментальной работе Каюмовой А.Ф. (1996) было показано, что в ходе подострого воздействия гербицида 2,4-Д в ответ на выраженный гемолиз эритроцитов в начальные сроки опыта в костном мозге крыс в последующем начинают вырабатываться эритроидные клетки, более устойчивые к цитотоксическому действию экотоксиканта.

Система крови экспериментальных животных в восстановительном периоде после завершения подострой интоксикации аминной солью 2,4-ДА продолжает находиться в состоянии адаптивного напряжения, что было выяснено в работе Курбановой З.З. (2004): у экспериментальных животных выявляется усиление эритродиереза, сопровождаемое увеличением отложения гемосидерина в тканях селезенки; наблюдается длительное усиление эритропоэза, о чем свидетельствуют развитие ретикулоцитоза, характер изменений осмотических и кислотных эритрограмм и пролиферирующих классов эритробластических островков костного мозга. Изменения осмотической резистентности эритроцитов в данный период имели фазовый характер: в первые три недели она снижалась, в последующие сроки наблюдения (до 56 дней) – повышалась. Во всех экспериментальных группах кислотные эритрограммы периферической крови имели однотипные изменения: во-первых, увеличенное время продолжительности гемолиза; во-вторых, сдвиг вправо «пиков» эритрограмм; в-третьих, удлинение интервалов стойкости гемолиза. Все указанные признаки могут быть следствием омоложения эритроцитов периферической крови при активированном эритропоэзе. Длительность и интенсивность изменений показателей активации эритропоэза зависели от суммарной дозы поступившего препарата. Активация эритропоэза после завершения поступления гербицида 2,4-ДА осуществлялась путем увеличения доли пролиферирующих классов эритробластических островков (ЭОрек, ЭО1 и ЭО2), а у животных, получавших наибольшую дозу,

также отмечалась и регенераторная гиперплазия эритроидной костномозговой ткани.

В экспериментальных исследованиях Гайсиной А.Ф. (2002) было выявлено, что у крыс при введении различных доз ПХБ развиваются дозозависимые по выраженности, времени проявления и продолжительности гематологические нарушения, характеризующиеся ускоренным разрушением эритроцитов периферической крови и развитием гемолитической нормохромной анемии регенераторного типа, сменяющейся на 14-е сутки гемолитической гипохромной анемией регенераторного типа. Также выявлено снижение осмотической и кислотной резистентности эритроцитов крыс, что указывает на усиление кроворазрушения. Изменения носили волнообразный характер и зависели от дозы введенного ПХБ. Функциональная активность макрофагов селезенки крыс в эксперименте снизилась. Также при введении крысам ПХБ развивался дисэритропоэз, проявляющийся неравномерной регенерацией эритроцитов в костном мозге, нарушением волны амплификации, торможением созревания клеток, усилением неэффективного эритропоэза в ЭО. Более выраженные нарушения эритропоэза отмечались в группе крыс, получавших ПХБ в большей дозе.

Таким образом, ПХБ оказывают значительное воздействие на систему крови. Остается открытым вопрос о дальнейшем характере изменений компонентов периферического и центрального звеньев эритрона в восстановительном периоде после интоксикации ПХБ, о сроках полного восстановления возникающих нарушений в системе крови, а также о степени выраженности отдаленных последствий воздействия ПХБ на животный организм.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Лабораторные животные

Исследования выполнены на 405 белых беспородных крысах (самцах), весом 170-240 г.

Животные содержались в стандартных условиях вивария, в клетках по 15 особи, при нормальном уровне освещённости. Все крысы находились на традиционном пищевом рационе, включавшем сбалансированную смесь комбикорма, молока, зерновых и овощных культур, хлеба, растительного жира. Вода не ограничивалась.

Все болезненные манипуляции, включая инъекции растворов, забор крови, эвтаназию животных путём дислокации шейных позвонков производили под эфирным наркозом в отдельном от вивария помещении.

Кровь для исследования бралась из хвостовой вены. Для исследования эритропоеза производился забор костного мозга.

Модель подострой интоксикации полихлорированными бифенилами создавали путем введения крысам коммерческой смеси “Совол” в объеме 1 мл ежедневно в течение 28 дней с помощью зонда внутрижелудочно, так как в обычных условиях токсикант поступает в организм человека и животных в основном с пищей. “Совол” вводили в суммарной дозе 3000 мг/кг ($0,5\text{ЛД}_{50}$), 300 мг/кг ($0,05\text{ЛД}_{50}$) и 150 мг/кг ($0,025\text{ЛД}_{50}$). Две последние дозы ПХБ использовались в работах Мышкина В.А. (2000), а впоследствии Гайсиной А.Ф. (2002). Совол (ГОСТ-6-01-24-85) представляет собой смесь, состоящую из 26% тетрахлорбифенила, 64,6% пентахлорбифенила, 9% гексахлорбифенила и следовых количеств гептахлорбифенилов. Эта смесь имеет вязкую маслообразную консистенцию, без цвета, растворяется в органических растворителях, температура кипения составляет 242-260°C при 20 мм рт.ст., плотностью - 1,5304 при 20°C. По токсичности совол относится ко второму классу опасности (ГОСТ 12.01.007-76). Эмпирическая формула ПХБ: $\text{C}_{12}\text{H}_{10-n}\text{Cl}_n$, где n- число от 1 до 10.

Схема эксперимента и количество подопытных животных.

Группа	Доза ПХБ	Сроки введения ПХБ	Количество животных
1	0,5 ЛД ₅₀ (3000 мг/кг веса крысы)	1-28 сутки	120
2	0,05ЛД ₅₀ (300 мг/кг веса крысы)	1-28 сутки	120
3	0,025ЛД ₅₀ (150 мг/кг веса крысы)	1-28 сутки	120
Контроль	1мл растительного масла	1-28 сутки	45

В зависимости от вводимой дозы токсина животные подразделялись на три группы (табл. 2):

I группа – суммарная доза ПХБ за все сроки его введения составила 3000 мг/кг, что соответствует токсическому действию препарата при 0,5ЛД₅₀.

II группа – суммарная доза ПХБ за время его введения составила 300 мг/кг, что соответствует токсическому действию препарата при 0,05ЛД₅₀.

III группа – суммарная доза ПХБ за все сроки его введения составила 150 мг/кг, что соответствует токсическому действию препарата при 0,025ЛД₅₀.

Контрольной (интактной) группе животных (n=45) вводили по 1 мл растительного масла в течение 28 дней.

Сроки забора экспериментального материала составили 7-, 14-, 21-, 28-, 35-, 42-, 49-, 56-е сутки после завершения периода подострой интоксикации ПХБ для каждой группы животных, включая контрольную группу.

2.2. Методы исследования периферической крови

В экспериментах использовали традиционные методы определения числа эритроцитов, ретикулоцитов и показателя гематокрита периферической крови (Лабораторные методы исследования в клинике, 1987).

Подсчёт эритроцитов и лейкоцитов проводили в камере Горяева пробирочным методом. Количество ретикулоцитов рассчитывали на 1000 встретившихся эритроцитов в мазках крови, окрашенных суправитально 1%-ным спиртовым раствором бриллиантового крезилового синего. Показатель

гематокрита рассчитывали после центрифугирования гепаринизированного капилляра с кровью на центрифуге МЦГ-8 при 8000 об/мин в течение 6 минут.

Количество гемоглобина крови определяли унифицированным цианметгемоглобиновым методом на гемоглобинометре ГФ-Ц-04.

Рассчитывали цветовой показатель крови (ЦП), среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (ССЭ), средний объем эритроцита (СОК), среднюю концентрацию гемоглобина в одном эритроците (СКЭ) (Тодоров Й., 1968; Тиц Н., 1997).

Цветовой показатель (ЦП) вычислялся отношением произведения цифры 3 и количества гемоглобина в г/л на число эритроцитов в 1 л

$$(\text{ЦП} = \text{гемоглобин(г/л)} \times 3 / \text{эритроциты в 1 л}).$$

Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (ССЭ) получали путем деления количества гемоглобина в г/л на число эритроцитов в 1 мл

$$(\text{ССЭ} = \text{гемоглобин (г/л)} / \text{эритроциты в 1 мл}).$$

Средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците (СКЭ) вычислялась делением количества гемоглобина в г/л на гематокрит в % и умножалась на 10 ($\text{СКЭ} = \text{гемоглобин (г/л)} / \text{гематокрит (\%)} / \times 10$).

Средний объем эритроцита (СОК) вычислялся умножением гематокрита в % на 10 и делением произведения на число эритроцитов в 1 мл

$$(\text{СОК} = \text{гематокрит (\%)} \times 10 / \text{эритроциты в 1 мл}).$$

2.3. Методы исследования эритробластических островков костного мозга

2.3.1. Метод выделения и подсчета эритробластических островков (Захаров Ю. М., Мельников И. Ю., Рассохин А. Г., 1984)

Для оценки состояния кроветворения в центральном звене эритрона проводили подсчет абсолютного количества эритробластических островков костного мозга бедренных костей.

Животные забивались под эфирным наркозом дислокацией шейных позвонков, выделялись бедренные кости и выдувались столбики костного мозга

в среду выделения. Извлеченный костный мозг осторожно суспендировался при помощи пипетки Пастера с 2 мл среды выделения оригинальной прописи в соотношении 1: 1,9: 0,03:

- 10% раствор альбумина;
- среда 199;
- раствор гепарина.

К взвеси костномозговых клеток добавлялся 1% раствор красителя нейтрального красного и по включению его в цитоплазму центрального макрофага дифференцировались ЭО. В дальнейшем проводился подсчет ЭО в камере Горяева.

Расчет общего содержания ЭО в костном мозге бедренных костей производили по формуле:

$$И = n \times 3 \times 2000 / (0,9 \times 2),$$

т.е. $И = n/3 \times 10^4$, где

И – число ЭО костного мозга на 1 бедренную кость;

n – количество ЭО в 225 квадратах камеры Горяева;

3 – коэффициент разведения;

2000 – объем среды выделения (в мм³);

0,9 – объем просматриваемой камеры (в мм³);

2 – две бедренные кости.

Количественный анализ ЭО проводили путем подсчета всех ЭО с окрашенным центральным макрофагом в камере Горяева при увеличении микроскопа $\times 200$.

Оставшийся объем взвеси клеток в среде выделения переносили в равном количестве на 2-3 предметных стекла размером 2,5 x 2,5 см, которые помещали в чашках Петри во влажный термостат при 37 °С на 40 мин. Во время инкубации в термостате костномозговые клетки и ЭО оседали на стекло и адгезировали. После инкубации стекла с адгезированными ЭО осторожно промывали средой выделения ЭО или средой 199. Для лучшего распластывания ЭО на стекле для последующего морфологического анализа чашки Петри со

стеклами дополнительно центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 минуты. При этом чашки Петри фиксировали к ротору центрифуги ОПН – 3 с помощью резинового жгута. Полученные после центрифугирования препараты сушили на воздухе, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому-Гимзе.

Изучение морфологии ЭО, определение степени зрелости островков проводили при увеличении микроскопа х900 с масляной иммерсией.

2.3.2. Распределение эритробластических островков костного мозга по классам зрелости (Захаров Ю. М., Мельников И. Ю., Рассохин А. Г., 1990)

Качественная характеристика ЭО основана на их подразделении по классу зрелости и учитывает темп пролиферации и созревания эритроидных клеток в костном мозге вплоть до ретикулоцитов, а также способность повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз. Согласно этим принципам выделяют следующие классы ЭО:

ЭО1 (1-го класса зрелости) - клетки ЭО представлены проэритробластами, эритробластами, базофильными нормобластами; число эритроидных клеток, способных к делению, менее или равно 8.

ЭО2 (2-го класса зрелости) - клетки ЭО представлены базофильными и полихроматофильными нормобластами; число ядросодержащих клеток, способных к делению, составляет от 9 до 16.

ЭО3 (3-го класса зрелости) - клетки ЭО представлены полихроматофильными и оксифильными нормобластами, а также ретикулоцитами, число ядросодержащих клеток, способных к делению, более 16.

ЭОинв. (ЭО инволюцирующие) представлены полихроматофильными, оксифильными нормобластами и ретикулоцитами; число ядросодержащих клеток, не способных к делению, менее 16.

ЭОрек. (ЭО реконструирующие) - присоединение к инволюцирующему ЭО эритроидных клеток, способных к делению, т.е. появление в ЭО наряду с полихроматофильными, оксифильными нормобластами и ретикулоцитами, проэритробластов и / или базофильных нормобластов. Важным доказательством реконструкции эритропоза в ЭО является амплификация эритроидных клеток, происходящих из новой эритроидной колониеобразующей клетки, то есть в реконструирующемся островке должны быть признаки удвоения проэритробластов, эритробластов, базофильных нормобластов.

2.3.3. Определение функциональных показателей эритропоза

На основании данных вышеуказанной методики, рассчитывали функциональные показатели эритропоза в эритробластических островках (Воргова Л.В. и Захаров Ю.М., 1990).

1. Общее количество КОЕэ, вступивших в эритроидную дифференцировку в ЭО:

$$A_1 = \Sigma \text{ЭО} + \text{ЭОрек};$$

2. Показатель вовлечения КОЕэ в дифференцировку проэритробласта в ЭО:

$$A_2 = \text{ЭО1} + \text{ЭОрек};$$

3. Показатель длительности созревания:

$$A_3 = \frac{\text{ЭО}_3 + \text{ЭО}_{\text{инв}}}{\text{ЭО}_1 + \text{ЭО}_2 + \text{ЭО}_{\text{рек}}}$$

4. Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз:

$$A_4 = \frac{\text{ЭО}_{\text{рек}}}{\text{ЭО}_{\text{инв}}}$$

2.4. Определение осмотической резистентности мембраны эритроцитов по методу Waugh T., Asherman E.(1938) в модификации Василевской Н. Л. (1955) и Cohen (1958)

Принцип метода. Определение оптической плотности растворов гемоглобина, получающихся в результате разрушения эритроцитов в серии гипотонических растворов хлорида натрия.

Реактивы. Серия гипотонических растворов хлорида натрия концентрации от 0,85% до 0,3% с интервалами 0,05% и 0,1%.

Ход определения. В центрифужные пробирки разливали по 5 мл раствора хлорида натрия. В последнюю пробирку вместо раствора хлорида натрия добавляли 5 мл дистиллированной воды. В каждую пробирку приливали по 0,02 мл крови и оставляли на 30 минут при комнатной температуре. По окончании экспозиции содержимое пробирок центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут. Супернатант осторожно переносили в кювету фотоэлектроколориметра КФК-2МП-УХЛ4.2 толщиной 1 см и фотометрировали при зеленом светофильтре (длина волны 540 нм). В качестве контроля использовали дистиллированную воду. По величинам оптической плотности рассчитывали процент гемолиза эритроцитов, взяв за 100% гемолиз, вызванный дистиллированной водой. Исходя из полученных данных, строили кривую, иллюстрирующую зависимость степени гемолиза от концентрации раствора хлорида натрия. По полученному графику определяли среднеклеточную хрупкость эритроцитов (СКХ) – процент раствора хлорида натрия, соответствующий 50%-ному гемолизу.

2.5. Метод кислотных эритрограмм по Гительзону И. И. и Терскову И. А. (1959)

Готовился базовый раствор: к 9,9 мл физиологического раствора хлорида натрия добавляли 0,1 мл исследуемой крови. В кювету фотоэлектроколориметра КФК-2-УХЛ4.2 наливали физиологический раствор хлорида натрия, затем устанавливали при красном светофильтре (длина волны

670 нм) на метку «0». Затем по каплям добавляли базовую взвесь до метки 0,7. Таким образом, получали стандартную концентрацию эритроцитов. Из кюветы отбирали пипеткой 2 мл стандартного раствора эритроцитов, остатки выливали, возвращая в кювету 2 мл стандартной взвеси, прибавляли 2 мл стандартного гемолизина (0,004 н раствор соляной кислоты на физиологическом растворе хлорида натрия). Оптическая плотность смеси регистрировалась через каждые 30 секунд. В результате получали ряд значений оптической плотности, убывающий по времени в соответствии с ходом гемолиза.

В дальнейшем проводилась математическая обработка с целью преобразования цифровых данных оптической плотности в распределение эритроцитов по стойкости – эритрограммы. Распределение эритроцитов по стойкости выражали в процентах. По результатам расчета строили график - эритрограмму: по оси абсцисс откладывали время гемолиза, являющееся мерой стойкости, по оси ординат – процент эритроцитов. По эритрограмме оценивались такие показатели как точки начала и окончания гемолиза, ширина интервала стойкости, положение максимума, высота максимума, число пиков. Для оценки общего сдвига эритрограммы по стойкости вычисляли среднее время гемолиза как половина суммы значений точек начала и окончания гемолиза.

По описываемой методике эритрограммы были разделены на группы стойкости, по которым строились диаграммы распределения эритроцитов:

- 1) высокостойкие – эритроциты со стойкостью более 7,5 мин;
- 2) повышенностойкие – эритроциты со стойкостью 5,5 - 7,5 мин.;
- 3) среднестойкие – эритроциты со стойкостью 3,5 - 5 мин.;
- 4) пониженностойкие – эритроциты со стойкостью 1,5 – 3 мин.;
- 5) низкостойкие – эритроциты со стойкостью менее 1 мин.

Изменение (по отношению к норме) распределения эритроцитов по стойкости к кислотному гемолитику характеризовали определением индекса устойчивости эритроцитов, рассчитываемого по формуле:

$$I = \frac{\%Э_1 \times t_1 + \%Э_2 \times t_2 + \dots + \%Э_k \times t_k}{\%Э_{n1} \times t_1 + \%Э_{n2} \times t_2 + \dots + \%Э_{nk} \times t_k}$$

где $\%Э_n \times t$ – произведение процента эритроцитов данной группы в нормальной крови на время гемолиза, определяющее стойкость эритроцитов этой группы к гемолитику,

$k = 1; 2; \dots$ - число отсчетов,

$\%Э \times t$ – произведение процента эритроцитов данной группы в исследуемой крови на время гемолиза, определяющее стойкость эритроцитов этой группы.

2.6. Способ выявления железа в селезенке методом Перлса

Непосредственно после декапитации экспериментальных животных производили забор селезенки. Срезы готовили в криостате при температуре -20°C , толщина срезов составляла 7 мкм.

Постановка реакции на железо осуществлялась методом Перлса (Луппа Х., 1980).

Места размещения железа окрашивались в темно-синий цвет, ядра – в красный.

Методика подсчета.

Интенсивность реакции в цитоплазме макрофагов селезенки оценивалась следующим образом:

0 - окраски нет.

+

 - несколько рассеянных гранул в цитоплазме или один венчик из мелких гранул.

++

 - один венчик из умеренно крупных гранул или два венчика из мелких гранул.

+++

 - два или больше концентрических венчика из умеренно крупных гранул.

Эти исследования проведены совместно с д.м.н., проф. Каюмовым Ф.А.

2.7 Статистическая обработка результатов исследований

Статистическая обработка экспериментальных данных и построение графиков и диаграмм выполнены с помощью программ “Биостат” и Microsoft Office'2000 for Windows'2000 на персональном компьютере типа Genuine Intel Pentium с вычислением показателей для каждой серии опытов. Достоверным считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Для обработки материала использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (T - критерий Манна-Уитни) методы статистики.

Глава 3. Собственные результаты

3.1. Общее состояние крыс в восстановительном периоде после окончания подострого воздействия различных доз полихлорированных бифенилов

В работе Гайсиной А.Ф (2002) было показано, что при введении крысам ПХБ в подостром периоде проявления интоксикации носили дозозависимый характер, то есть нарастали по мере увеличения количества введенного крысам интоксиканта.

Так, в группе животных, получавших ПХБ в дозе $1/20$ ЛД₅₀ к концу эксперимента (28-м суткам) сохранялись такие признаки интоксикации как снижение двигательной активности, аппетита, признаки гипоксии (цианоз конечностей, кончиков ушей, носа, отмечались геморрагии на носу, ушах, хвосте). При воздействии ПХБ в дозе $1/40$ ЛД₅₀ к 28-м суткам опыта двигательная активность несколько повышалась, аппетит улучшался, масса тела экспериментальных животных нарастала, достигая исходного уровня.

По нашим наблюдениям, при введении вышеперечисленных доз ПХБ экспериментальным крысам наблюдалась аналогичная картина. В группе крыс, получавших ПХБ в дозе $1/2$ ЛД₅₀ к 28-м суткам подострого периода отмечались выраженное снижение аппетита, двигательной активности и тонуса мышц хвоста, сохранялись и внешние проявления интоксикации (тусклая, взъерошенная шерсть, опухолевидные образования в области шеи с гнойным отделяемым).

Клиническое наблюдение за животными (табл.3) показало, что после завершения введения крысам ПХБ, в группе $1/2$ ЛД₅₀ уже с первой недели происходило улучшение аппетита, возросла степень их двигательной активности. С 28-х суток восстановительного периода в данной группе состояние животных стабилизировалось (масса животных приблизилась к контрольным данным, аппетит оставался хорошим, двигательная активность и внешние проявления интоксикации не ухудшались) и сохранялось до конца эксперимента (56-е сутки).

Таблица 3

Характеристика общетоксического действия ПХБ в ходе эксперимента на крысах.

Показатель Доза	Масса тела (гр.) n=5	Аппетит	Внешние проявления интоксикации	Степень двигательной активности и поведение животного	Количество погибших животных
28-е сутки подострого периода					
Контроль	181,8±2,7	отличный	нет	высокая	нет
1/2 ЛД ₅₀	216,9±8,6 p < 0,05	плохой	тусклая, взъерошенная шерсть, опухолевидные образования в области шеи с гнойным отделяемым	снижение двигательной активности и тонуса мышц хвоста	12
1/20 ЛД ₅₀	218,3±4,5 p < 0,05	плохой	тусклая шерсть, геморрагии на носу, ушах, хвосте, цианоз конечностей. кончиков ушей и носа	средняя	3
1/40 ЛД ₅₀	190,5±3,9 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
На 7-е сутки восстановительного периода					
Контроль	184,6±1,5	отличный	нет	высокая	нет
1/2 ЛД ₅₀	172,5±8,1 p ₁ < 0,05	хороший	тусклая шерсть, образования на шее без отделяемого	высокая	1
1/20 ЛД ₅₀	205,6±9,2 p < 0,05	плохой	то же самое, что и на 28-е сутки подострого периода, но исчезли геморрагические проявления	средняя	нет
1/40 ЛД ₅₀	179,7±10,1 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет

На 14-е сутки восстановительного периода					
Контроль	185,0±1,7	отличный	нет	высокая	нет
1/2 ЛД ₅₀	216,9±10,6 p < 0,05	хороший	множественные участки облысения на спинках, в области живота, около шеи	высокая	нет
1/20 ЛД ₅₀	198,5±8,2 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
1/40 ЛД ₅₀	197,0±7,5 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
На 21-е сутки восстановительного периода					
Контроль	185,6±2,1	отличный	нет	высокая	нет
1/2 ЛД ₅₀	188,4±0,7 p -	хороший	картина та же, что и на 14-е сутки	средняя	нет
1/20 ЛД ₅₀	224,5±6,5 p < 0,05	хороший	тусклая шерсть, увеличение прослойки подкожно-жировой клетчатки	средняя	нет
1/40 ЛД ₅₀	209,1±9,3 p < 0,05	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
На 28-е сутки восстановительного периода					
Контроль	186,3±1,5	отличный	нет	высокая	нет
1/2 ЛД ₅₀	185,8±2,1 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет

1/20 ЛД ₅₀	241,9±15,7 p < 0,05	хороший	тусклая шерсть, хорошо выражен подкожный жировой слой	средняя	нет
1/40 ЛД ₅₀	204,7±6,2 p < 0,05	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
На 35-е сутки восстановительного периода					
Контроль	188,1±2,1	отличный	нет	высокая	нет
1/2 ЛД ₅₀	184,8±1,9 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
1/20 ЛД ₅₀	228,6±13,8 p < 0,05	хороший	то же, что и на 28-е сутки	средняя	нет
1/40 ЛД ₅₀	216,8±6,8 p < 0,05	хороший	увеличение прослойки подкожно- жировой клетчатки	средняя	нет
На 42-е сутки восстановительного периода					
Контроль	187,9±1,9	отличный	нет	высокая	нет
1/2 ЛД ₅₀	185,4±1,5 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
1/20 ЛД ₅₀	207,5±3,0 p < 0,05	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
1/40 ЛД ₅₀	229,5±12,3 p < 0,05	хороший	хорошо выражен подкожный жировой слой	средняя	нет

На 49-е сутки восстановительного периода					
Контроль	189,1±2,9	отличный	нет	высокая	Нет
1/2 ЛД ₅₀	185,4±2,3 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
1/20 ЛД ₅₀	238,9±13,6 p < 0,05	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
1/40 ЛД ₅₀	257,8±9,2 p < 0,05 p ₁ < 0,05	хороший	хорошо выражен подкожный жировой слой	средняя	нет
На 56-е сутки восстановительного периода					
Контроль	190,3±3,9	отличный	нет	высокая	нет
1/2 ЛД ₅₀	185,3±1,6 p -	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
1/20 ЛД ₅₀	213,8±2,2 p < 0,05	хороший	тусклая шерсть	средняя	нет
1/40 ЛД ₅₀	260,8±14,6 p < 0,05 p ₁ < 0,05	хороший	то же, что и на 42-е, 49-е сутки	средняя	нет

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p₁ – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

В группе 1/20 ЛД₅₀ признаки улучшения в организме экспериментальных животных наблюдались с 21-х суток восстановительного периода, когда возросли их аппетит, подвижность и масса тела до 224,5±6,5 гр. (p < 0,05), причем повышенным вес животных оставался до 56-х суток опыта, с максимальным значением на 28-е сутки, составив 241,9±15,7 гр. (p < 0,05) по

отношению к контролю. Однако на 14-е и 42-е сутки по сравнению с данными, полученными к концу подострого периода отмечалось волнообразное снижение веса тела.

В группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ изменения, полученные к 28-м суткам введения интоксиканта сохранялись в течение месяца восстановительного периода, а с 35-х суток опыта масса крыс постепенно увеличивалась до конца эксперимента, составив $260,8 \pm 14,6$ гр. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) на 56-е сутки после завершения введения ПХБ по сравнению с контролем ($190,3 \pm 3,9$ гр.) и данными 28-х суток подострого периода ($190,5 \pm 3,9$ гр.).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об обратной зависимости проявлений последствий интоксикации и сроков восстановления от дозы поступившего в организм крыс ПХБ. После завершения введения ПХБ в наибольшей дозе ($1/2 \text{ ЛД}_{50}$), улучшение общего состояния крыс наблюдалось сразу (с первой недели) и за относительно короткий промежуток времени (в течение 28-ми дней). В группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ признаки восстановления организма экспериментальных животных отмечались позже, лишь с 21-х суток опыта и продолжали волнообразно изменяться до конца эксперимента (56-е сутки). В группе животных, подвергнутых воздействию наименьшей дозы ($1/40 \text{ ЛД}_{50}$), в восстановительном периоде происходило более длительное сохранение последствий интоксикации (в течение месяца) и в дальнейшем постепенное увеличение массы тела животных с максимумом повышения к 56-м суткам опыта, что можно объяснить выраженным кумулятивным действием ПХБ, причем их кумулятивные эффекты возрастают с уменьшением доз, ежедневно вводимых в организм (Мышкин В.А., 2000; Савлуков А.И. 2000).

Глава 3.2. Изменения в периферическом звене эритрона в восстановительном периоде после завершения подострой интоксикации различными дозами полихлорированных бифенилов

Для выявления закономерности изменений в периферическом звене эритрона после прекращения введения интоксиканта в дозах 1/2, 1/20 и 1/40 ЛД₅₀ была исследована динамика показателей периферической крови: содержание эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов, индексы красной крови (цветовой показатель, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцита) и гематокрит.

Как видно из таблицы 4, к 28-м суткам введения ПХБ в различных дозах наблюдалось повышение количества эритроцитов лишь в группе 1/40 ЛД₅₀ до $6,16 \pm 0,42 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$) при контроле $5,47 \pm 0,57 \times 10^{12}$ /л, а в остальных двух группах количество эритроцитов снизилось до $5,07 \pm 0,29 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$) в группе 1/20 ЛД₅₀ и еще большее снижение до $4,4 \pm 0,34 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$) отмечалось в группе 1/2 ЛД₅₀.

В группе 1/2 ЛД₅₀ на 7-е сутки показатель эритроцитов был максимально высоким и доходил до $6,25 \pm 0,26 \times 10^{12}$ /л ($p_1 < 0,05$), к 14-м суткам наблюдалось уменьшение почти до контрольного уровня, в дальнейшем на 21-е сутки вновь данный показатель превысил предыдущие значения до $5,78 \pm 0,39 \times 10^{12}$ /л ($p_1 < 0,05$) и удерживался на этом уровне с незначительными колебаниями вплоть до окончания эксперимента (56-е сутки). Исключение составили 28-е сутки, когда количество эритроцитов снизилось до $4,82 \pm 0,57 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$), что не превышало достоверно контрольные результаты.

В группе 1/20 ЛД₅₀ количество эритроцитов было ниже контроля на 7-е ($5,3 \pm 0,36 \times 10^{12}$ /л, $p > 0,05$), 42-е сутки ($5,15 \pm 0,46 \times 10^{12}$ /л, $p > 0,05$), а на 14-е сутки ($4,28 \pm 0,19 \times 10^{12}$ /л, $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) – ниже в сравнении с 28-ми сутками введения ПХБ. В остальные сроки наблюдения данный показатель повышался по отношению к контролю, причем наибольшее увеличение

Таблица 4

Количество эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$) периферической крови крыс в восстановительном периоде после завершения подострого отравления различными дозами ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки Доза	28-е сутки подострого периода	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	42-е сутки	49-е сутки	56-е сутки
1/2 ЛД ₅₀ n=5	4,4 $\pm$ 0,34 p > 0,05	6,25 $\pm$ 0,26 p ₁ < 0,05	5,55 $\pm$ 0,49 p > 0,05	5,78 $\pm$ 0,39 p ₁ < 0,05	4,82 $\pm$ 0,57 p > 0,05	5,63 $\pm$ 0,24 p ₁ < 0,05	5,84 $\pm$ 0,42 p ₁ < 0,05	5,75 $\pm$ 0,19 p ₁ < 0,05	5,8 $\pm$ 0,31 p ₁ < 0,05
1/20 ЛД ₅₀ n=5	5,07 $\pm$ 0,29 p > 0,05	5,3 $\pm$ 0,36 p > 0,05	4,28 $\pm$ 0,19 p < 0,05 p ₁ < 0,05	6,01 $\pm$ 0,36 p > 0,05	5,64 $\pm$ 0,6 p > 0,05	6,15 $\pm$ 0,23 p ₁ < 0,05	5,15 $\pm$ 0,46 p > 0,05	6,56 $\pm$ 0,47 p ₁ < 0,05	6,26 $\pm$ 0,54 p > 0,05
1/40 ЛД ₅₀ n=5	6,16 $\pm$ 0,42 p > 0,05	7,3 $\pm$ 0,44 p < 0,05	5,3 $\pm$ 0,21 p > 0,05	4,73 $\pm$ 0,57 p > 0,05	5,86 $\pm$ 0,29 p > 0,05	5,33 $\pm$ 0,44 p > 0,05	5,14 $\pm$ 0,6 p > 0,05	5,95 $\pm$ 0,63 p > 0,05	6,77 $\pm$ 0,4 p > 0,05
Контроль n=5	5,47 $\pm$ 0,57	5,48 $\pm$ 0,55	5,49 $\pm$ 0,54	5,48 $\pm$ 0,56	5,5 $\pm$ 0,53	5,56 $\pm$ 0,47	5,52 $\pm$ 0,51	5,55 $\pm$ 0,48	5,51 $\pm$ 0,52

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p₁ – по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

приходилось к 49-м ($6,56 \pm 0,47 \times 10^{12}$ /л, $p_1 < 0,05$) и 56-м суткам ($6,26 \pm 0,54 \times 10^{12}$ /л, $p_1 < 0,05$) эксперимента.

В группе 1/40 ЛД₅₀ значительное повышение отмечалось к 7-м суткам до $7,3 \pm 0,44 \times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$), превышая контрольные данные на 28-е сутки до $5,86 \pm 0,29 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$), на 49-е сутки до $5,95 \pm 0,63 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$) и на 56-е сутки до $6,77 \pm 0,4 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$), а на 7-е и 56-е сутки превышая результаты 28-х суток подострого периода. На 14-е, 21-е, 35-е и 42-е сутки количество эритроцитов было ниже контроля, с наибольшим снижением данного показателя к 21-м суткам до $4,73 \pm 0,57 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$) эксперимента.

Таким образом, наблюдалось повышение количества эритроцитов к концу эксперимента во всех опытных группах, однако восстановление показателя эритроцитов в группе 1/2 ЛД₅₀ происходило уже с первой недели прекращения введения ПХБ (кроме 28-х суток), тогда как в группах с меньшей дозой интоксиканта этот процесс носил волнообразный характер, но с редкими повышениями количества эритроцитов в группе 1/40 ЛД₅₀.

Содержание гемоглобина (табл. 5), кроме 7-х суток ($147,0 \pm 5,43$ г/л, $p_1 < 0,05$) в группе 1/40 ЛД₅₀, в течение всего срока наблюдения не превышало контрольных значений ($130,2 \pm 6,21$ г/л).

К 28-м суткам подострого периода отмечалось снижение количества гемоглобина во всех опытных группах, особенно в группе 1/2 ЛД₅₀ до $110,6 \pm 3,98$ г/л ($p < 0,05$). В дальнейшем, в группе 1/2 ЛД₅₀ до 35-х суток (кроме 14-х суток) сохранялось наибольшее снижение содержания гемоглобина, а с 42-х суток данный показатель повышался по сравнению с другими группами, хотя на 56-е сутки оставался чуть ниже значений в группе 1/40 ЛД₅₀. В группе 1/2 ЛД₅₀ наибольшее увеличение количества гемоглобина наблюдалось на 14-е сутки до $123,0 \pm 4,04$ г/л ($p > 0,05$), что не превышало контрольные данные, в последующем значительным уменьшением на 21-е, 28-е и 35-е сутки до $109,0 \pm 6,08$ г/л ($p = 0,05$), до

Таблица 5

Количество гемоглобина (г/л) периферической крови крыс в восстановительном периоде после завершения подострого отравления различными дозами ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки Доза	28-е сутки подострого периода	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	42-е сутки	49-е сутки	56-е сутки
1/2 ЛД ₅₀ n=5	110,6±3,98 p < 0,05	115,8±6,37 p > 0,05	123,0±4,04 p > 0,05	109,0±6,08 p = 0,05	95,0±10,45 p < 0,05	101,4±3,98 p < 0,05	116,0±6,0 p > 0,05	117,3±6,33 p > 0,05	118,7±2,02 p > 0,05
1/20 ЛД ₅₀ n=5	126,2±6,51 p > 0,05	118,7±2,84 p > 0,05	109,2±4,23 p < 0,05 p ₁ < 0,05	123,2±2,7 p > 0,05	110,8±6,43 p > 0,05	117,8±1,8 p > 0,05	99,33±1,67 p < 0,05 p ₁ < 0,05	113,0±1,87 p < 0,05	103,0±6,01 p < 0,05 p ₁ < 0,05
1/40 ЛД ₅₀ n=5	119,0±4,06 p > 0,05	147,0±5,43 p ₁ < 0,05	93,0±13,43 p = 0,05	113,8±7,06 p > 0,05	113,8±7,06 p > 0,05	107,2±3,98 p < 0,05	105,6±3,62 p < 0,05 p ₁ = 0,05	111,6±4,17 p < 0,05	121,8±4,75 p > 0,05
Контроль n=5	130,0±6,36	130,2±6,21	130,5±6,1	129,8±6,5	131,0±5,8	132,8±5,12	132,0±5,34	132,2±5,25	131,5±5,5

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p₁ – по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

95,0±10,45 г/л ($p<0,05$) и до 101,4±3,98 г/л ($p<0,05$) соответственно в сравнении с контролем и 28-ми сутками подострого периода.

В группе 1/20 ЛД₅₀ наибольшее снижение содержания гемоглобина происходило на 14-е сутки до 109,2±4,23 г/л ($p<0,05$, $p_1<0,05$), на 28-е сутки до 110,8±6,43 г/л ($p>0,05$), на 42-е сутки снижалось до минимальных значений - 99,33±1,67 г/л ($p<0,05$, $p_1<0,05$), на 56-е сутки составило 103,0±6,01 г/л ($p<0,05$, $p_1<0,05$), лишь на 1-е сутки оставаясь на уровне 28-х суток введения ПХБ.

Как уже было указано ранее, в группе 1/40 ЛД₅₀ на 7-е сутки количество гемоглобина повышалось по отношению к контролю, что явилось исключением данного показателя для всего эксперимента. В последующем, к 14-м суткам показатель гемоглобина резко снизился до 93,0±13,43 г/л ($p=0,05$), в последующем имелась тенденция к повышению вплоть до конца эксперимента (56-е сутки), с незначительным спадом в содержании данного показателя на 35-е и 42-е сутки до 107,2±3,98 г/л ($p<0,05$) и 105,6±3,62 г/л ($p<0,05$, $p_1=0,05$) соответственно. На 56-е сутки в группе 1/40 ЛД₅₀ содержание гемоглобина повысилось до уровня 28-х суток подострого периода.

Таким образом, восстановление содержания гемоглобина в опытных группах не наблюдалось в течение всего эксперимента, кроме 7-х суток в группе 1/40 ЛД₅₀.

Анализ динамики изменений гематокрита (табл. 6) выявил понижение его на 28-е сутки подострого периода в группах 1/2 и 1/40 ЛД₅₀ до 45,2±4,88 % ($p>0,05$) и до 42,0±1,67 % ($p>0,05$) соответственно, и, наоборот, повышение в группе 1/20 ЛД₅₀ до 53,2±1,82 % ($p>0,05$) при контроле 49,5±3,2 %. В группе 1/2 ЛД₅₀ гематокрит увеличился на 7-е сутки с максимальным повышением до 56,4±1,2 % ($p_1=0,05$), в последующем снижением до 50,43±2,3 % ($p>0,05$) на 14-е сутки, к 21-м суткам данный показатель достиг значений 28-х суток введения ПХБ, постепенно отмечалось повышение и на 42-е сутки был на уровне контроля,

Таблица 6

Гематокрит (%) периферической крови крыс в восстановительном периоде после завершения подострого отравления различными дозами ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки Доза	28-е сутки подострого периода	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	42-е сутки	49-е сутки	56-е сутки
1/2 ЛД ₅₀ n=5	45,2±4,88 $p > 0,05$	56,4±1,2 $p_1 = 0,05$	50,43±2,3 $p > 0,05$	45,8±1,2 $p > 0,05$	48,2±1,8 $p > 0,05$	48,8±1,9 $p > 0,05$	50,0±1,15 $p > 0,05$	48,0±2,0 $p > 0,05$	47,67±3,18 $p > 0,05$
1/20 ЛД ₅₀ n=5	53,2±1,82 $p > 0,05$	49,83±0,79 $p > 0,05$	49,75±2,01 $p > 0,05$	54,8±1,85 $p > 0,05$	41,6±3,6 $p_1 < 0,05$	46,0±0,7 $p_1 < 0,05$	48,0±7,4 $p > 0,05$	45,2±2,78 $p_1 < 0,05$	49,5±5,73 $p > 0,05$
1/40 ЛД ₅₀ n=5	42,0±1,67 $p > 0,05$	51,2±0,37 $p_1 < 0,05$	41,6±3,19 $p > 0,05$	48,8±1,85 $p_1 < 0,05$	49,4±0,51 $p_1 < 0,05$	41,8±2,62 $p > 0,05$	47,0±4,51 $p > 0,05$	47,4±4,87 $p > 0,05$	50,5±0,64 $p_1 < 0,05$
Контроль n=5	49,5±3,2	48,8±3,75	49,0±3,56	49,25±2,21	49,3±3,38	49,75±1,98	49,8±3,04	50,0±2,89	49,5±3,2

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p_1 – по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

однако в последующем незначительное уменьшение до $47,67 \pm 3,18 \%$ ($p > 0,05$) происходило на 56-е сутки, что было выше результатов, полученных на 28-е сутки подострого периода (завершение введения ПХБ).

В группе $1/20$ LD_{50} показатель гематокрита превысил данные 28-х суток введения ПХБ лишь на 21-е сутки опыта, составив $54,8 \pm 1,85 \%$ ($p > 0,05$). Гематокрит был низким на 28-е ($41,6 \pm 3,6 \%$, $p_1 < 0,05$), 35-е ($46,0 \pm 0,7 \%$, $p_1 < 0,05$) и 49-е сутки ($45,2 \pm 2,78 \%$, $p_1 < 0,05$) соответственно в сравнении с контролем, а в остальные сроки, то есть на 7-е, 14-е, 42-е и 56-е сутки, оставался на уровне контрольных данных.

Гематокрит в группе $1/40$ LD_{50} на 7-е сутки увеличился до $51,2 \pm 0,37 \%$ ($p_1 < 0,05$) по отношению и к 28-м суткам подострого периода, и к контролю.

В дальнейшем вновь понижался на 14-е и 35-е сутки до уровня значений 28-х суток введения ПХБ, и, наоборот, повышался на 21-е сутки ($48,8 \pm 1,85 \%$, $p_1 < 0,05$), 28-е сутки ($49,4 \pm 0,51 \%$, $p_1 < 0,05$), то есть почти до исходного уровня и, начиная с 42-х суток вплоть до конца эксперимента (56-е сутки), несколько превышая контрольные цифры к 56-м суткам ($50,5 \pm 0,64 \%$, $p_1 < 0,05$).

В отношении показателя гематокрита не наблюдалось превышения контрольных данных в течение всего эксперимента, кроме 7-х суток в группе $1/2$ LD_{50} и 21-х суток в группе $1/20$ LD_{50} , и незначительное отличие от контроля (уменьшение в группе $1/2$ LD_{50} , превышение в группе $1/40$ LD_{50}) отмечалось в двух группах к концу опыта (56-е сутки).

Цветовой показатель (ЦП) (табл. 7) в опытных группах на протяжении всего эксперимента, за исключением 14-х суток в группе $1/20$ LD_{50} и 42-х суток в группе $1/40$ LD_{50} , был ниже контрольных цифр.

В группе $1/2$ LD_{50} к 28-м суткам подострого периода ЦП несколько превышал контроль, составив $0,77 \pm 0,07$ усл.ед. ($p > 0,05$), к 7-м суткам снизился до $0,56 \pm 0,04$ усл.ед. ($p = 0,05$, $p_1 < 0,05$), после незначительного повышения на 14-е сутки, вновь понизился от $0,57 \pm 0,03$ усл.ед. ($p = 0,05$, $p_1 < 0,05$), $0,59 \pm 0,02$ усл.ед. ($p_1 < 0,05$) и до $0,54 \pm 0,03$ усл.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) на

Таблица 7

Цветовой показатель (усл. ед.) периферической крови крыс в восстановительном периоде после завершения подострого отравления различными дозами ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки Доза	28-е сутки подострого периода	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	42-е сутки	49-е сутки	56-е сутки
1/2 ЛД ₅₀ n=5	0,77±0,07 p > 0,05	0,56±0,04 p = 0,05 p ₁ < 0,05	0,68±0,05 p > 0,05	0,57±0,03 p = 0,05 p ₁ < 0,05	0,59±0,02 p ₁ < 0,05	0,54±0,03 p < 0,05 p ₁ < 0,05	0,59±0,01 p > 0,05	0,61±0,03 p > 0,05	0,62±0,04 p > 0,05
1/20 ЛД ₅₀ n=5	0,74±0,03 p > 0,05	0,72±0,05 p > 0,05	0,77±0,03 p > 0,05	0,63±0,05 p > 0,05	0,61±0,05 p ₁ = 0,05	0,58±0,02 p = 0,05 p ₁ < 0,05	0,58±0,04 p ₁ < 0,05	0,52±0,03 p < 0,05 p ₁ < 0,05	0,50±0,05 p < 0,05 p ₁ < 0,05
1/40 ЛД ₅₀ n=5	0,55±0,04 p = 0,05	0,62±0,05 p > 0,05	0,48±0,05 p < 0,05	0,66±0,08 p > 0,05	0,58±0,02 p = 0,05	0,62±0,06 p > 0,05	0,77±0,07 p ₁ < 0,05	0,51±0,02 p < 0,05	0,54±0,02 p < 0,05
Контроль n=5	0,74±0,07	0,73±0,07	0,73±0,04	0,73±0,06	0,73±0,05	0,73±0,07	0,74±0,06	0,73±0,05	0,74±0,1

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p_1 – по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

21-е, 28-е и 35-е сутки соответственно, с последующей тенденцией к повышению до $0,62 \pm 0,04$ усл.ед. ($p > 0,05$) к 56-м суткам наблюдения.

В группе $1/20$ ЛД₅₀ на далее отмечалось повышение ЦП к 14-м суткам до $0,77 \pm 0,03$ усл.ед. ($p > 0,05$), затем вновь постепенно снизился вплоть до конца эксперимента (56-е сутки) до минимальных значений, составив $0,5 \pm 0,05$ усл.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) по отношению и к контролю, и к значениям 28-х суток подострого периода.

К 28-м суткам введения ПХБ ЦП был самым низким в группе $1/40$ ЛД₅₀ ($0,55 \pm 0,04$ усл.ед., $p = 0,05$), в дальнейшем отмечалось снижение до $0,48 \pm 0,05$ усл.ед. ($p < 0,05$) к 14-м суткам, после некоторого подъема на 21-е сутки, вновь понизился до $0,58 \pm 0,02$ усл.ед. ($p = 0,05$) на 28-е сутки, далее максимально повысился до $0,77 \pm 0,07$ усл.ед. ($p_1 < 0,05$) к 42-м суткам, а на 49-е и 56-е сутки снова был низким, составив $0,51 \pm 0,02$ усл.ед. ($p < 0,05$) и $0,54 \pm 0,02$ усл.ед. ($p < 0,05$) соответственно.

По таблице 8 видно, что изменения показателя среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (ССЭ) аналогичны изменениям цветового показателя. ССЭ также в опытных группах на протяжении всего эксперимента, за исключением 14-х суток в группе $1/20$ ЛД₅₀ и 42-х суток в группе $1/40$ ЛД₅₀, был ниже контрольных цифр ($24,45 \pm 2,35$ пг).

В группе $1/2$ ЛД₅₀ к 28-м суткам подострого периода ССЭ также несколько превышал контроль, составив $25,8 \pm 2,36$ пг ($p > 0,05$), к 7-м суткам отмечалось снижение до $18,61 \pm 1,15$ пг ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), после незначительного повышения на 14-е сутки, вновь понизился до $18,99 \pm 0,98$ пг ($p = 0,05$, $p_1 < 0,05$), $19,78 \pm 0,64$ пг ($p_1 < 0,05$) и $18,12 \pm 0,96$ пг ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) на 21-е, 28-е и 35-е сутки соответственно, с последующей тенденцией к повышению до $20,64 \pm 1,37$ пг ($p > 0,05$) вплоть до 56-х суток.

В группе $1/20$ ЛД₅₀ повысился к 14-м суткам до $25,73 \pm 1,09$ пг ($p > 0,05$), затем постепенно снизился, сохраняясь сниженным вплоть до конца эксперимента (56-е сутки), составив $16,78 \pm 1,56$ пг ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$).

Таблица 8

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг) периферической крови крыс в восстановительном периоде после завершения подострого отравления различными дозами ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки Доза	28-е сутки подострого периода	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	42-е сутки	49-е сутки	56-е сутки
1/2 ЛД ₅₀ n=5	25,8±2,36 p > 0,05	18,61±1,15 p < 0,05 p ₁ < 0,05	22,7±1,65 p > 0,05	18,99±0,98 p = 0,05 p ₁ < 0,05	19,78±0,64 p ₁ < 0,05	18,12±0,96 p < 0,05 p ₁ < 0,05	19,97±0,43 p > 0,05	20,4±1,07 p > 0,05	20,64±1,37 p > 0,05
1/20 ЛД ₅₀ n=5	25,05±1,31 p > 0,05	23,72±1,89 p > 0,05	25,73±1,09 p > 0,05	20,86±1,54 p > 0,05	19,89±1,87 p ₁ = 0,05	19,27±0,81 p ₁ < 0,05	19,55±1,53 p ₁ < 0,05	17,48±0,97 p < 0,05 p ₁ < 0,05	16,78±1,56 p < 0,05 p ₁ < 0,05
1/40 ЛД ₅₀ n=5	18,32±1,43 p = 0,05	20,55±1,75 p > 0,05	15,99±1,87 p < 0,05	21,96±2,39 p > 0,05	19,44±0,68 p = 0,05	20,65±1,93 p > 0,05	25,76±2,36 p ₁ < 0,05	17,04±0,57 p < 0,05	18,03±0,52 p < 0,05
Контроль n=5	24,45±2,35	24,43±2,3	24,41±1,52	24,34±1,47	24,5±2,4	24,43±1,53	24,56±2,5	24,39±2,3	24,51±1,6

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p₁ – по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

К 28-м суткам введения ПХБ показатель ССЭ был самым низким в группе 1/40 ЛД₅₀ ($18,32 \pm 1,43$ пг, $p=0,05$), в дальнейшем минимально снизился до $15,99 \pm 1,87$ пг ($p<0,05$) к 14-м суткам, после некоторого подъема на 21-е сутки ($21,96 \pm 2,39$ пг, $p>0,05$), вновь понизился до $19,44 \pm 0,68$ пг ($p=0,05$) на 28-е сутки, далее максимально повысился до $25,76 \pm 2,36$ пг ($p_1<0,05$) к 42-м суткам, а на 49-е и 56-е сутки снова был низким, составив $17,04 \pm 0,57$ пг ($p<0,05$) и $18,03 \pm 0,52$ пг ($p<0,05$) соответственно.

Средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците (СКЭ) (табл. 9) к 28-м суткам подострого периода была несколько ниже контрольных данных в группе 1/2 ЛД₅₀ ($25,35 \pm 2,2$ %, $p>0,05$) и 1/20 ЛД₅₀ ($23,73 \pm 0,97$ %, $p>0,05$) и выше – в группе 1/40 ЛД₅₀ ($28,37 \pm 0,57$ %, $p<0,05$) при контроле $26,35 \pm 0,58$ %.

В группе 1/2 ЛД₅₀ СКЭ постепенно снизился до $20,52 \pm 1,02$ % ($p<0,05$) на 7-е сутки в сравнении с контролем, к 14-м суткам составил $23,66 \pm 2,2$ % ($p>0,05$), далее максимальное уменьшение происходило на 28-е сутки до $19,52 \pm 1,65$ % ($p<0,05$) с последующей тенденцией к повышению до $25,08 \pm 1,54$ % ($p>0,05$) к концу опыта (56-е сутки), что не превышало контрольные значения.

Данный показатель в группе 1/20 ЛД₅₀ на 7-е сутки увеличился до $24,34 \pm 1,03$ % ($p>0,05$) с дальнейшим постепенным снижением до $22,01 \pm 1,44$ % ($p>0,05$) и $22,6 \pm 1,03$ % ($p<0,05$) на 14-е и 21-е сутки соответственно по отношению к контролю, к 28-м суткам вновь отмечалось увеличение СКЭ до $27,32 \pm 0,79$ % ($p_1<0,05$), что было выше контроля. В последующие сроки наблюдения продолжалось волнообразное изменение показателя СКЭ, но уже не превышая контрольных значений, и понижение данного показателя происходило к 56-м суткам, составив $21,52 \pm 2,36$ % ($p>0,05$).

Таблица 9

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (%) периферической крови крыс в восстановительном периоде после завершения подострого отравления различными дозами ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки Доза	28-е сутки подострого периода	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	42-е сутки	49-е сутки	56-е сутки
1/2 ЛД ₅₀ n=5	25,35±2,2 p > 0,05	20,52±1,02 p < 0,05	23,66±2,2 p > 0,05	23,96±1,82 p > 0,05	19,52±1,65 p < 0,05	20,8±0,43 p < 0,05	23,17±0,76 p < 0,05	24,6±2,2 p > 0,05	25,08±1,54 p > 0,05
1/20 ЛД ₅₀ n=5	23,73±0,97 p > 0,05	24,34±1,03 p > 0,05	22,01±1,44 p > 0,05	22,6±1,03 p < 0,05	27,32±0,79 p ₁ < 0,05	25,65±0,08 p > 0,05	21,86±3,65 p > 0,05	25,44±1,85 p > 0,05	21,52±2,36 p > 0,05
1/40 ЛД ₅₀ n=5	28,37±0,57 p < 0,05	28,7±0,96 p > 0,05	22,68±3,38 p > 0,05	23,44±1,58 p ₁ < 0,05	22,9±0,32 p < 0,05 p ₁ < 0,05	25,84±0,82 p ₁ < 0,05	24,08±2,09 p ₁ < 0,05	24,36±2,02 p > 0,05	24,08±0,67 p < 0,05 p ₁ < 0,05
Контроль n=5	26,35±0,58	26,51±0,9	26,9±0,22	26,3±1,2	26,4±0,6	26,1±0,8	26,6±1,1	26,9±0,88	26,57±0,3

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p₁ – по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

В группе 1/40 ЛД₅₀ наблюдалось увеличение СКЭ на 7-е сутки до $28,7 \pm 0,96$ % ($p > 0,05$) и постепенное уменьшение на 14-е, 21-е, 28-е сутки до $22,68 \pm 3,38$ % ($p > 0,05$), $23,44 \pm 1,58$ % ($p_1 < 0,05$) и $22,9 \pm 0,32$ % ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно, далее отмечалось повышение СКЭ на 35-е сутки до $25,84 \pm 0,82$ % ($p_1 < 0,05$), но не выше контроля, затем данный показатель несколько снизился до $24,08 \pm 2,09$ % ($p_1 < 0,05$) к 42-м суткам и оставался на этом уровне до конца эксперимента (56-е сутки).

Таким образом, по изменениям ЦП, ССЭ и СКЭ в опытных группах можно предположить:

- намеченную стабильную тенденцию к ликвидации имеющейся гипохромии эритроцитов к концу эксперимента (56-е сутки) в группе 1/2 ЛД₅₀;
- увеличение нарастания гипохромных эритроцитов с 42-х суток в группе 1/20 ЛД₅₀, возможно, за счет либо недостаточного синтеза гемоглобина в эритроблестах костного мозга (Гайсина А.Ф., 2002) при угнетении эритропоэза, либо о нарушении внутриклеточных компенсационных механизмов в эритроидных клетках при накоплении значительных количеств интоксиканта в организме (Каюмова А.Ф., 1996);
- значительные колебания в системе эритрона в группе 1/40 ЛД₅₀ без восстановления сниженной гемоглобинизации к концу опыта (56-е сутки), возможно, вследствие, во-первых, кумулятивного эффекта, во-вторых, прооксидантного действия малых доз ксенобиотика, которые ведут к повышенной энергетической потребности и выраженной гипоксии (Каюмова А.Ф., 1996; Аглетдинов Э.Ф., 2000; Муфазалова Н.А., 2001)

Анализ среднего объема эритроцита (СОК) (табл. 10) позволил установить увеличение его в группе 1/2 ЛД₅₀ на 28-е сутки ($104,8 \pm 10,62$ мкм³, $p > 0,05$), в

Таблица 10

Средний объем эритроцита (мкм^3) периферической крови крыс в восстановительном периоде после завершения подострого отравления различными дозами ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки Доза	28-е сутки подострого периода	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	42-е сутки	49-е сутки	56-е сутки
1/2 ЛД ₅₀ n=5	102,6±6,3 p > 0,05	90,56±2,25 p > 0,05	87,76±15,3 p > 0,05	80,96±6,99 p ₁ = 0,05	104,8±10,62 p > 0,05	87,47±6,04 p > 0,05	86,27±4,6 p > 0,05	83,63±3,58 p > 0,05	83,15±8,9 p > 0,05
1/20 ЛД ₅₀ n=5	105,6±3,96 p > 0,05	117,8±9,88 p > 0,05	121,6±6,76 p < 0,05	91,84±2,68 p ₁ < 0,05	74,37±8,06 p ₁ < 0,05	75,26±3,19 p ₁ < 0,05	92,11±8,88 p > 0,05	71,11±7,88 p ₁ < 0,05	78,7±5,06 p ₁ < 0,05
1/40 ЛД ₅₀ n=5	64,82±5,64 p < 0,05	71,36±5,11 p = 0,05	72,98±6,13 p > 0,05	93,27±5,6 p ₁ < 0,05	85,05±3,82 p > 0,05	80,19±7,66 p > 0,05	107,0±4,14 p ₁ < 0,05	72,69±4,18 p > 0,05	75,3±4,18 p > 0,05
Контроль n=5	92,61±7,84	90,4±5,89	90,72±6,2	91,8±7,12	91,09±6,5	90,74±4,1	91,81±4,67	91,61±6,95	91,5±6,8

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p₁ – по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

группе 1/20 ЛД₅₀ на 7-е ($117,8 \pm 9,88$ мкм³, $p > 0,05$) и на 14-е сутки ($121,6 \pm 6,76$ мкм³, $p < 0,05$), в группе 1/40 ЛД₅₀ на 42-е сутки ($107,0 \pm 4,14$ мкм³, $p_1 < 0,05$) в сравнении с контролем и 28-ми сутками подострого периода. В остальные сроки во всех опытных группах СОК значительно не превышал контрольные значения.

Нужно отметить, что в группе 1/2 ЛД₅₀ минимальное снижение данного показателя наблюдалось на 14-е сутки до $54,4 \pm 5,7$ мкм³ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), а в дальнейшем отмечалось увеличение до максимального уровня на 28-е сутки, как было указано выше, с последующим повторным снижением до $83,15 \pm 8,9$ мкм³ ($p > 0,05$) к концу эксперимента (56-е сутки).

В группе 1/20 ЛД₅₀ показатель СОК на 7-е и 14-е сутки повышался до максимальных значений, в последующем вновь снизился на 28-е и 35-е сутки до $74,37 \pm 8,06$ мкм³ ($p_1 < 0,05$) и $75,26 \pm 3,19$ мкм³ ($p_1 < 0,05$) соответственно, далее повышался до уровня контроля на 42-е сутки и вновь понижался на 49-е сутки до $71,11 \pm 7,88$ мкм³ ($p_1 < 0,05$) и на 56-е сутки до $78,7 \pm 5,06$ мкм³ ($p_1 < 0,05$).

В группе 1/40 ЛД₅₀ показатель СОК с 7-х суток постепенно повышался и к 21-м суткам составил $93,27 \pm 5,6$ мкм³ ($p_1 < 0,05$), что было чуть выше контрольного уровня, затем уменьшился, составив $80,19 \pm 7,66$ мкм³ ($p > 0,05$) на 35-е сутки, и после максимума на 42-е сутки, снова снизился до $75,3 \pm 4,18$ мкм³ ($p > 0,05$) к концу эксперимента (56-е сутки).

Возможно, увеличение объема эритроцита является следствием изменения качества эритропоэза в сторону продукции макроцитов, а также выхода в сосудистое русло незрелых эритроцитов, что может характеризовать интенсивный эритропоэз. Другим предполагаемым объяснением может быть прямое действие токсиканта за счет выведения из организма значительного количества ПХБ и его метаболитов в определенные сроки (Курбанова З.З., 2004). Известно, что действие гемолитических факторов вызывает первоначально характерные изменения рельефа мембраны эритроцитов: из дискоцитов они превращаются в эхиноцит.

Причиной этих изменений является уменьшение воспроизводства молекул АТФ в эритроците, нарушение работы K^+-Na^+ -АТФ-азы, накопление в эритроцитах ионов натрия и, как следствие, гидратация эритроцита (Гайсина А.Ф., 2002).

Анализ динамики изменений количества ретикулоцитов (табл. 11) показал, что в группе 1/2 ЛД₅₀ на 7-е и 14-е сутки их число оставалось на уровне 28-х суток подострого периода ($16,0 \pm 2,39 \%$, $p > 0,05$) при контроле $24,43 \pm 2,5 \%$, далее увеличилось до максимальных значений на 28-е и 35-е сутки, составив $61,5 \pm 23,5 \%$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $62,0 \pm 0,0 \%$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно, затем вновь постепенно понизилось до $38,0 \pm 0,0 \%$ ($p = 0,05$, $p_1 < 0,05$) к 56-м суткам, что было все же выше контрольного уровня.

В группе 1/20 ЛД₅₀ количество ретикулоцитов снизилось на 7-е сутки до $20,3 \pm 3,48 \%$ ($p > 0,05$), увеличилось на 14-е сутки до $32,33 \pm 15,92 \%$ ($p > 0,05$), на 21-е сутки до $34,33 \pm 1,2 \%$ ($p > 0,05$), в дальнейшем плавно снизилось до $4,5 \pm 1,5 \%$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) к концу эксперимента (56-е сутки) в сравнении с контролем.

В группе 1/40 ЛД₅₀ на 7-е сутки повысилось до $13,33 \pm 16,17 \%$ ($p > 0,05$), на 14-е сутки понизилось до $12,33 \pm 5,89 \%$ ($p > 0,05$), к 21-м суткам отмечалось максимальное повышение до $15,33 \pm 0,67 \%$ ($p > 0,05$), далее происходило уменьшение до $3,75 \pm 1,55 \%$ ($p < 0,05$) на 35-е сутки, несколько повысился данный показатель до $8,2 \pm 1,11 \%$ ($p < 0,05$) на 42-е сутки и сохранялся на этом уровне вплоть до 56-х суток.

Таким образом, в группе с наибольшей дозой введенного ПХБ (1/2 ЛД₅₀) с третьей недели эксперимента развивается ретикулоцитоз, который сохраняется и к концу эксперимента, что наряду с восстановлением количества эритроцитов в периферической крови указывает на сохранность компенсаторных возможностей в ЭО костного мозга, вероятно, за счет более быстрой элиминации ПХБ из организма опытных животных в данной группе.

Таблица 11

Относительное количество ретикулоцитов (%) периферической крови крыс в восстановительном периоде после завершения подострого отравления различными дозами ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки Доза	28-е сутки подострого периода	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	35-е сутки	42-е сутки	49-е сутки	56-е сутки
1/2 ЛД ₅₀ n=5	16,0±2,39 p > 0,05	17,0±7,92 p > 0,05	15,5±0,5 p > 0,05	46,33±11,62 p < 0,05 p ₁ < 0,05	61,5±23,5 p < 0,05 p ₁ < 0,05	62,0±0,0 p < 0,05 p ₁ < 0,05	45,67±4,1 p < 0,05 p ₁ < 0,05	39,0±0,58 p < 0,05 p ₁ < 0,05	38,0±0,0 p = 0,05 p ₁ < 0,05
1/20 ЛД ₅₀ n=5	30,0±7,75 p > 0,05	20,3±3,48 p > 0,05	32,33±15,92 p > 0,05	34,33±1,2 p > 0,05	31,25±7,8 p > 0,05	16,6±2,32 p > 0,05	9,67±1,45 p < 0,05	5,4±2,42 p < 0,05 p ₁ < 0,05	4,5±1,5 p < 0,05 p ₁ < 0,05
1/40 ЛД ₅₀ n=5	8,75±2,02 p < 0,05	13,33±16,17 p > 0,05	12,33±5,89 p > 0,05	15,33±0,67 p > 0,05	6,4±1,17 p < 0,05 p ₁ < 0,05	3,75±1,55 p < 0,05	8,2±1,11 p < 0,05	9,0±1,68 p < 0,05 p ₁ < 0,05	8,25±2,14 p < 0,05 p ₁ < 0,05
Контроль n=5	24,53±3,0	24,43±2,5	24,14±2,6	24,6±2,5	24,67±1,67	24,71±1,7	24,86±2,6	24,0±1,76	24,3±2,55

Примечание: p – рассчитано по отношению к динамическому контролю, p₁ – по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

Ретикулоцитопения в группах с меньшей дозой поступившего ПХБ, возможно, связана с образованием эритроцитов пониженной резистентности в результате неэффективного эритропоэза при экстремальных воздействиях, к каким относится и интоксикация ПХБ, причем возникающая гипоксия ведет к усилению катаболических процессов в организме, частным случаем которых является эритродиерез, в данном случае разрушение малостойких молодых стрессорных клеток (Ершова Л.И., Горбунова Н.А., 2004). С другой стороны, ретикулоцитопению в группах 1/20 и 1/40 ЛД₅₀ на фоне повышенного содержания эритроцитов в периферической крови, можно объяснить ускоренным созреванием ретикулоцитов крыс после воздействия ПХБ. Время жизни эритроцитов крыс составляет 45-68 дней (Schalm O.W. et al., 1975), а скорость созревания ретикулоцитов этих животных (определённая с помощью культивирования крови *in vitro* и интерпретации кривых созревания) в среднем составляет 23,2 часа (Самардакова А.Г., Стржижовский А.Д., 1967; Самардакова А.Г., 1970), а при большой концентрации эритропоэтина, продукция которого увеличивается при стрессе эритропоэза, этот процесс значительно ускоряется (Захаров Ю.М., 1973).

В то же время во всех опытных группах к концу опыта (56-е сутки) остаются измененными качественные характеристики эритроцитов, (снижение содержания гемоглобина, цветового показателя, ССЭ, СКЭ и СОК), то есть продолжает сохраняться гипохромия эритроцитов периферической крови у крыс в группах 1/20 ЛД₅₀ и 1/40 ЛД₅₀, наряду с тенденцией к ликвидации имеющейся гипохромии эритроцитов в группе 1/2 ЛД₅₀.

Глава 3.3. Изменения в эритробластических островках костного мозга в восстановительном периоде после окончания подострого воздействия различных доз полихлорированных бифенилов

Для более полной оценки изменений, происходящих в эритроциты в восстановительном периоде после окончания подострого воздействия различных доз полихлорированных бифенилов, нами было исследовано состояние эритропоэза в эритробластических островках костного мозга у крыс в различные сроки эксперимента. Для характеристики костномозгового кроветворения в ЭО нами определены абсолютное количество эритробластических островков, проведена оценка распределения ЭО по классам зрелости, рассчитаны функциональные показатели кинетики эритропоэза.

Известно, что в охваченном нами экспериментальном временном диапазоне (в совокупности 3 месяца), у взрослых крыс мало изменяется количественный и качественный состав ЭО. В связи с этим, в данном случае нами не была использована группа динамического контроля, однако велась контрольная группа крыс параллельно экспериментальным группам, подвергшимся интоксикации ПХБ.

Содержание абсолютного количества ЭО костного мозга к концу подострого периода (28-е сутки) во всех экспериментальных группах было ниже контроля (рис. 4), составив $120,0 \pm 3,87 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$, $216,7 \pm 20,11 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ и $228,9 \pm 12,37 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) в группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ при контроле $235,0 \pm 0,98 \times 10^3/\text{бедро}$ (табл. 12).

В группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ на 7-е сутки количество ЭО оставалось повышенным ($246,7 \pm 77,53 \times 10^3/\text{бедро}$, $p > 0,05$) при сравнении с контролем. На 14-е и 21-е сутки данный показатель снизился до $208,9 \pm 6,75 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $173,3 \pm 20,0 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 = 0,05$) соответственно. К 28-м суткам в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ количество ЭО составило $215,6 \pm 80,7 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) и в последующие сроки до конца эксперимента (56-е сутки) было примерно на этом же уровне. Исключением явились 35-е сутки, когда количество ЭО

достигло $227,8 \pm 51,15 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$), что не превышало контрольные данные. Нужно отметить, что в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ во все сроки эксперимента

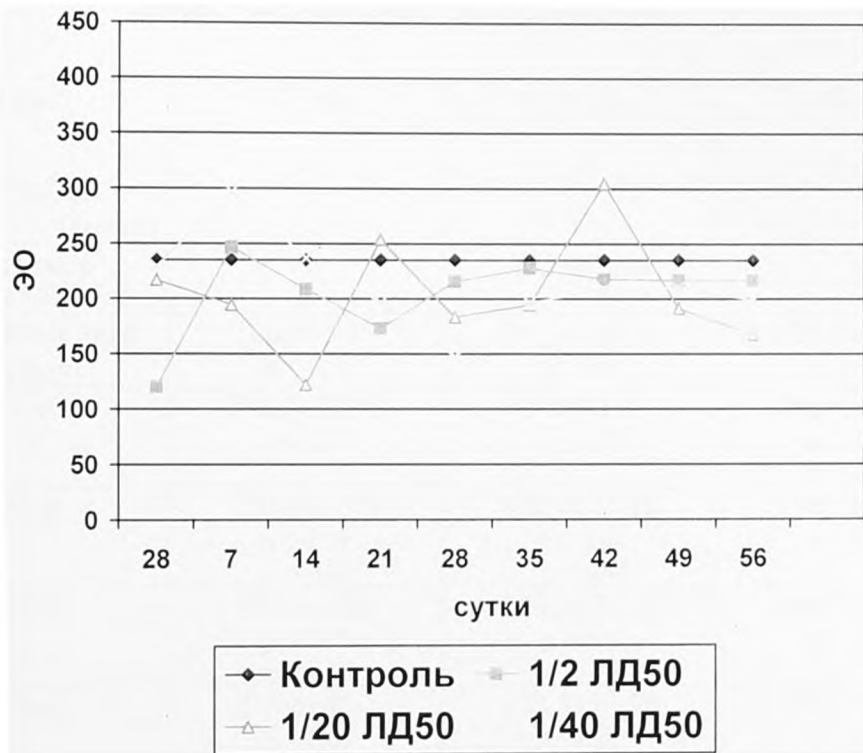


Рис. 4. Содержание абсолютного количества ЭО ($\times 10^3/\text{бедро}$) костного мозга крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ.

абсолютное количество ЭО было выше результатов, полученных к 28-м суткам подострого периода.

В группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ абсолютное количество ЭО изменялось волнообразно, с пиками повышения на 21-е и 42-е сутки опыта до $253,3 \pm 77,27 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) и $304,4 \pm 28,04 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) соответственно, с понижением в

Таблица 12

Абсолютное количество эритробластических островков ($\times 10^3$ / бедро)
костного мозга крыс в восстановительном периоде после подострого
воздействия различных доз ПХБ ($M \pm m, p, p_1$).

Доза	1/2 ЛД ₅₀	1/20 ЛД ₅₀	1/40 ЛД ₅₀
Сроки исследования (сутки)	n=5	n=5	n=5
Контроль n=30	235,0 $\pm$ 0,98		
28-е (подострый период)	120,0 $\pm$ 3,87 $p < 0,05$	216,7 $\pm$ 20,11 $p > 0,05$	228,9 $\pm$ 12,37 $p > 0,05$
7-е	246,7 $\pm$ 77,53 $p > 0,05$	194,4 $\pm$ 1,33 $p < 0,05$	296,6 $\pm$ 14,53 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
14-е	208,9 $\pm$ 6,75 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	122,2 $\pm$ 11,28 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	236,7 $\pm$ 49,15 $p > 0,05$
21-е	173,3 $\pm$ 20,0 $p < 0,05$ $p_1 = 0,05$	253,3 $\pm$ 77,27 $p > 0,05$	196,7 $\pm$ 35,63 $p > 0,05$
28-е	215,6 $\pm$ 80,7 $p > 0,05$	183,3 $\pm$ 16,78 $p < 0,05$	196,7 $\pm$ 14,7 $p < 0,05$
35-е	227,8 $\pm$ 51,15 $p > 0,05$	194,5 $\pm$ 13,09 $p < 0,05$	196,7 $\pm$ 8,37 $p < 0,05$
42-е	217,8 $\pm$ 32,46 $p_1 < 0,05$	304,4 $\pm$ 28,04 $p < 0,05$	208,9 $\pm$ 61,82 $p > 0,05$
49-е	216,7 $\pm$ 17,64 $p_1 < 0,05$	191,1 $\pm$ 38,21 $p > 0,05$	210,0 $\pm$ 33,3 $p > 0,05$
56-е	216,7 $\pm$ 6,93 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	167,8 $\pm$ 24,75 $p < 0,05$	198,9 $\pm$ 66,25 $p > 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

остальные сроки (на 7-е, 14-е, 28-е, 35-е, 49-е и 56-е сутки) по сравнению и с контролем, и с 28-ми сутками подострого периода, причем минимальные показатели отмечались на 14-е сутки, составив $122,2 \pm 11,28 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). К 56-м суткам количество ЭО уменьшилось до $167,8 \pm 24,75 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$).

В группе 1/40 ЛД₅₀ абсолютное количество ЭО костного мозга с 7-х суток ($296,6 \pm 14,53 \times 10^3/\text{бедро}$, $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) постепенно понизилось в течение 3-х недель, достигнув минимальных значений к 28-м суткам опыта, составив $47,8 \pm 14,7 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). На 14-е сутки количество ЭО было выше контроля, составив $236,7 \pm 49,15 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$). На 21-е и 35-е сутки данный показатель составил $196,7 \pm 35,63 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) и $196,7 \pm 8,37 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) соответственно и в дальнейшем, до конца эксперимента (56-е сутки), количество ЭО существенно не изменялось, что не превышало и результаты, полученные к 28-м суткам подострого периода ($228,9 \pm 12,37 \times 10^3/\text{бедро}$, $p > 0,05$), и контрольные значения ($235,0 \pm 0,98 \times 10^3/\text{бедро}$).

Таким образом, анализ абсолютного количества ЭО показал, что различные дозы экотоксиканта ведут к развитию неоднотипных ответных реакций в центральном звене эритрона, что отмечено в предыдущих экспериментальных исследованиях с введением гербицида 2,4-Д и 2,4-ДА (Каюмова А.Ф., 1996; Курбанова З.З., 2004).

Снижение абсолютного количества эритробластических островков к концу подострого периода (28-е сутки) во всех экспериментальных группах, возможно, связано с ускоренным созревaniem ЭО в костном мозге в подостром периоде и преждевременным выбросом ретикулоцитов в кровь, хотя ретикулоцитоз до $30,0 \pm 7,75$ ($p > 0,05$) в периферической крови наблюдался в эти сроки только в группе 1/20 ЛД₅₀ при контроле $24,53 \pm 3,0$ (табл. 11), но показатель длительности созревания ЭО (А3) в группах 1/2 и 1/40 ЛД₅₀ приблизился к контрольным значениям ($2,2 \pm 0,03$ отн. ед.), составив $2,13 \pm 0,03$ отн. ед. ($p > 0,05$) в обеих группах (табл. 16 и 18).

Распределение ЭО по классам зрелости у экспериментальных животных представлено на рисунках 5, 6, 7 и в таблицах 13, 14 и 15.

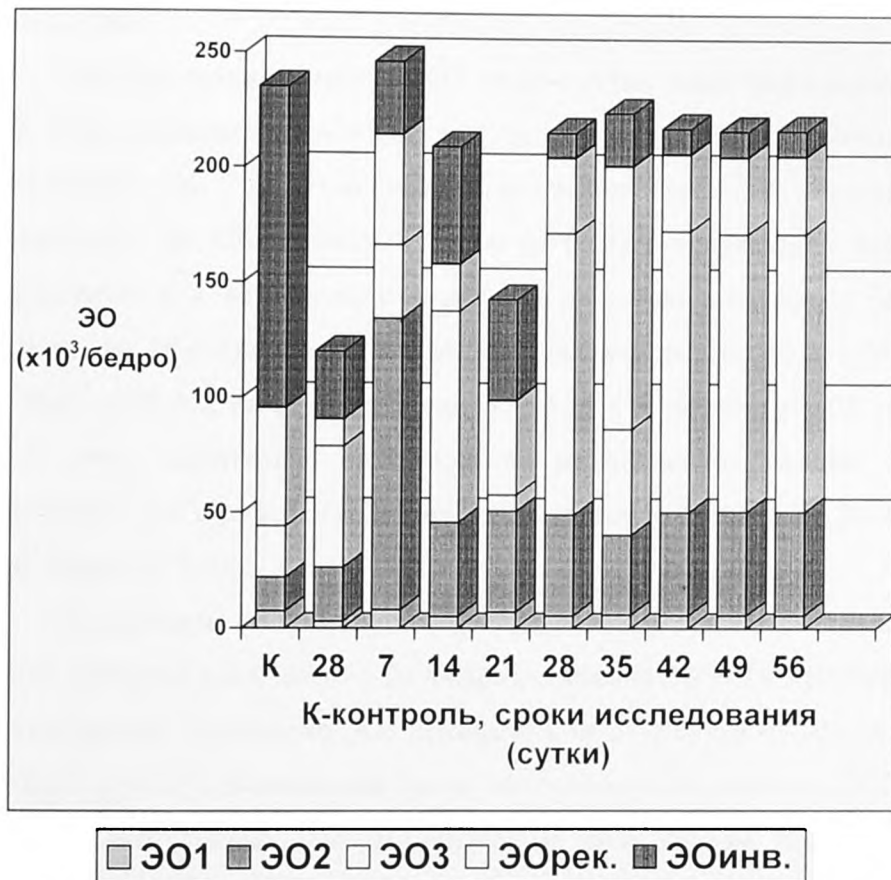


Рис. 5. Диаграмма распределения абсолютного количества эритробластических островков костного мозга крыс по классам зрелости в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/2 ЛД₅₀.

В группе 1/2 ЛД₅₀ (рис. 5 и табл. 13) абсолютное содержание ЭО1 к 28-м суткам подострого периода уменьшилось в 2,5 раза, составив $2,93 \pm 0,06 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем ($7,3 \pm 0,17 \times 10^3/\text{бедро}$). На 7-е сутки после прекращения введения ПХБ, в данной группе количество ЭО1 стало больше контрольных значений, достигнув $8,0 \pm 2,3 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$). На 14-е сутки опыта отмечалось уменьшение ЭО1 до $5,1 \pm 0,21 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и в последующие сроки, за исключением 21-х суток, когда ЭО1 увеличилось почти до контрольных цифр, составив $7,03 \pm 1,07 \times 10^3/\text{бедро}$.

($p_1 < 0,05$), количество ЭО1 оставалось примерно на этом же уровне до конца эксперимента (56-е сутки). Абсолютное содержание ЭО1 в группе 1/2 ЛД₅₀ во все сроки опыта было выше данных, полученных к концу подострого периода (28-е сутки).

Абсолютное количество ЭО2 на 28-е сутки подострого периода в группе 1/2 ЛД₅₀ составило $23,43 \pm 0,67 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$) при контроле $14,7 \pm 0,32 \times 10^3$ /бедро. На 7-е сутки после окончания введения интоксиканта ЭО2 повысилось до $126,6 \pm 43,4 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$) в сравнении с контролем. По отношению и к контролю, и к данным на конец подострого периода (28-е сутки), на 14-е сутки количество ЭО2 увеличилось до $40,9 \pm 1,76 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), на 21-е сутки до $43,7 \pm 4,56 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и до 56-х суток значительно не отличалось от последних данных. Исключение составили 35-е сутки, когда произошло некоторое понижение ЭО2 до $34,7 \pm 6,8 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$).

Содержание ЭО3 в группе 1/2 ЛД₅₀ к 28-м суткам введения ПХБ было выше контроля ($22,03 \pm 0,47 \times 10^3$ /бедро), составив $52,7 \pm 2,4 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$). Минимальное количество ЭО3 отмечалось на 21-е сутки - $7,03 \pm 1,07 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). В остальные сроки эксперимента содержание ЭО3 было выше контрольных данных. По отношению к 28-м суткам подострого периода количество ЭО3 на 7-е и 35-е сутки понизилось до $47,1 \pm 1,15 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$), $32,0 \pm 9,09 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$) и $46,2 \pm 9,08 \times 10^3$ /бедро ($p = 0,05$), повысилось на 14-е и 28-е сутки до $91,83 \pm 2,73 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и до $122,7 \pm 48,9 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$) соответственно. С 42-х до 56-х суток содержание ЭО3 оставалось на уровне данных, полученных на 28-е сутки опыта.

Абсолютное количество ЭОрек. в группе 1/2 ЛД₅₀ во все сроки опыта было выше данных, полученных к концу подострого периода, то есть на 28-е сутки ($11,73 \pm 0,32 \times 10^3$ /бедро, $p < 0,05$).

Таблица 13

Распределение эритробластических островков костного мозга крыс по классам зрелости (% и $\times 10^3$ /бедро) в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/2 ЛД₅₀ ($M \pm m$, p , p_1).

Показатель	ЭО1		ЭО2		ЭО3		ЭОрек.		ЭОинв.	
Сроки (сутки)										
Контроль n=30	7,3 $\pm$ 0,17 $\times 10^3$ /бедро	3,1 $\pm$ 0,06 %	14,7 $\pm$ 0,32 $\times 10^3$ /бедро	6,3 $\pm$ 0,11 %	22,07 $\pm$ 0,47 $\times 10^3$ /бедро	9,4 $\pm$ 0,17 %	51,47 $\pm$ 1,05 $\times 10^3$ /бедро	21,83 $\pm$ 0,37 %	139,5 $\pm$ 1,47 $\times 10^3$ /бедро	59,37 $\pm$ 0,72 %
28-е (подострый период) n=5	2,93 $\pm$ 0,06 $p < 0,05$	2,43 $\pm$ 0,06 $p < 0,05$	23,43 $\pm$ 0,67 $p < 0,05$	19,5 $\pm$ 0,26 $p < 0,05$	52,7 $\pm$ 2,4 $p < 0,05$	43,87 $\pm$ 0,78 $p < 0,05$	11,73 $\pm$ 0,32 $p < 0,05$	9,77 $\pm$ 0,14 $p < 0,05$	29,3 $\pm$ 0,83 $p < 0,05$	24,4 $\pm$ 0,34 $p < 0,05$
7-е n=5	8,0 $\pm$ 2,3 $p > 0,05$	3,26 $\pm$ 0,09 $p_1 < 0,05$	126,6 $\pm$ 43,4 $p > 0,05$	50,5 $\pm$ 1,4 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	32,0 $\pm$ 9,09 $p > 0,05$	13,22 $\pm$ 0,38 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	48,0 $\pm$ 13,65 $p_1 = 0,05$	19,83 $\pm$ 0,55 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	31,9 $\pm$ 9,18 $p < 0,05$	13,22 $\pm$ 0,38 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
14-е n=5	5,1 $\pm$ 0,21 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,43 $\pm$ 0,03 $p < 0,05$	40,9 $\pm$ 1,76 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	19,53 $\pm$ 0,26 $p < 0,05$	91,83 $\pm$ 2,73 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	43,87 $\pm$ 0,78 $p < 0,05$	20,47 $\pm$ 0,89 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	9,77 $\pm$ 0,15 $p < 0,05$	51,1 $\pm$ 2,23 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	24,4 $\pm$ 0,35 $p < 0,05$
21-е n=5	7,03 $\pm$ 1,07 $p_1 < 0,05$	4,0 $\pm$ 0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	43,7 $\pm$ 4,56 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	25,3 $\pm$ 0,3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	7,03 $\pm$ 1,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	4,0 $\pm$ 0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	41,4 $\pm$ 0,3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	41,4 $\pm$ 0,3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	43,7 $\pm$ 4,56 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	25,3 $\pm$ 0,29 $p < 0,05$
28-е n=5	5,5 $\pm$ 1,87 $p > 0,05$	2,57 $\pm$ 0,09 $p < 0,05$	43,7 $\pm$ 14,9 $p > 0,05$	24,07 $\pm$ 2,7 $p < 0,05$	122,7 $\pm$ 48,9 $p > 0,05$	55,97 $\pm$ 1,31 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	32,77 $\pm$ 11,18 $p > 0,05$	15,5 $\pm$ 0,48 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	10,9 $\pm$ 3,77 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	5,2 $\pm$ 0,11 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
35-е n=5	5,77 $\pm$ 1,12 $p > 0,05$	2,57 $\pm$ 0,09 $p < 0,05$	34,7 $\pm$ 6,8 $p < 0,05$	15,4 $\pm$ 0,5 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	46,2 $\pm$ 9,08 $p = 0,05$	20,6 $\pm$ 0,59 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	114,5 $\pm$ 31,3 $p_1 < 0,05$	51,2 $\pm$ 1,47 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	23,13 $\pm$ 4,5 $p < 0,05$	10,23 $\pm$ 0,32 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
42-е n=5	5,57 $\pm$ 0,78 $p_1 < 0,05$	2,57 $\pm$ 0,08 $p < 0,05$	44,87 $\pm$ 6,24 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	20,7 $\pm$ 0,62 $p < 0,05$	122,4 $\pm$ 20,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	55,97 $\pm$ 1,31 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	33,67 $\pm$ 4,67 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	15,53 $\pm$ 0,48 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	11,23 $\pm$ 1,58 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	5,23 $\pm$ 0,12 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
49-е n=5	5,6 $\pm$ 0,55 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,53 $\pm$ 0,67 $p < 0,05$	45,03 $\pm$ 4,43 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	20,73 $\pm$ 0,65 $p < 0,05$	121,0 $\pm$ 8,27 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	55,93 $\pm$ 1,32 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	33,8 $\pm$ 3,36 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	15,6 $\pm$ 0,46 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	11,27 $\pm$ 1,13 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	5,2 $\pm$ 0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
56-е n=5	5,68 $\pm$ 0,29 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,6 $\pm$ 0,1 $p < 0,05$	45,0 $\pm$ 2,39 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	20,8 $\pm$ 0,44 $p < 0,05$	121,3 $\pm$ 3,32 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	55,8 $\pm$ 1,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	33,77 $\pm$ 1,79 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	15,57 $\pm$ 0,5 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	11,23 $\pm$ 0,59 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	5,23 $\pm$ 0,12 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

На 35-е сутки наблюдалось повышение ЭОрек. до максимального значения $114,5 \pm 31,3 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p_1 < 0,05$) при контроле $51,47 \pm 1,05 \times 10^3/\text{бедро}$. С 7-х до 56-х суток опыта, за исключением 35-х суток, отмечалось пониженное содержание ЭОрек. по отношению к контрольным данным. Наибольшее снижение ЭОрек. отмечалось в указанном промежутке на 14-е сутки - $20,47 \pm 0,89 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$).

Количество ЭОинв. в течение всего эксперимента было ниже контрольных данных ($139,5 \pm 1,47 \times 10^3/\text{бедро}$). По отношению к результатам, полученным к 28-м суткам подострого периода ($29,3 \pm 0,83 \times 10^3/\text{бедро}$, $p < 0,05$), с 7-х до 21-х суток наблюдалось несколько повышенное содержание ЭОинв., а в остальные сроки (с 28-х по 56-е сутки) количество ЭОинв. понизилось, причем минимальное значение приходилось на 28-е сутки, составив $10,9 \pm 3,77 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), и оставалось на этом уровне с 42-х суток до конца опыта (56-е сутки).

Таким образом, после окончания введения ПХБ в дозе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ на 7-е сутки произошло увеличение количества пролиферирующих классов ЭО (ЭО1, ЭО2, ЭОрек.) с одновременным снижением ЭОинв., что свидетельствует об активации эритропоза за счет пролиферативных процессов в костном мозге. Усиление процессов новообразования эритроцитов обеспечивается и возрастанием вовлечения КОЕэ в дифференциацию, так как увеличилось содержание ЭО1 и ЭО рек. (хотя не превышал контрольных значений), причем вовлечение КОЕэ в дифференциацию произошло преимущественно за счет повторного вовлечения макрофагов в эритропоз (показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоз в данной группе на 7-е сутки в 4,1 раза был выше контроля). Увеличение количества ЭО2 в этот период (в 8,6 раза выше контроля) отражает нарастание амплификации эритробластов. Отсутствие же синхронного прироста ЭО3 может быть объяснено ускорением их созревания и повторным вовлечением в реконструкцию (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002). На 21-е и 35-е сутки в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ также наблюдалась

аналогичная активация процессов эритропоэза в костном мозге, хотя следует отметить:

- на 21-е сутки (как и на 7-е сутки) нет выраженного увеличения ЭОрек., однако показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз увеличивается (в 4,5 раза на 21-е сутки по сравнению с контролем); так как реконструкция эритропоэза в ЭО реализуется на основе взаимодействия КОЕэ с функционально активным макрофагом ЭО, то в данном случае можно допустить изменение комплементарности клеток в ЭО со зрелыми эритроидными элементами на фоне метаболической и структурной перестройки компонентов ЭО, вызванных воздействием ПХБ;
- на 21-е сутки пролиферативная активность ЭО костного мозга возрастает в основном, вероятно, за счет резкого снижения ЭОЗ из-за ускоренного высвобождения созревающих клеток из «короны» островков, на что указывают снижение показателя длительности созревания эритробластов в ЭО (в 5,4 раза по сравнению с контролем) и увеличение количества ретикулоцитов в периферической крови (в 1,9 и 2,9 раза в сравнении с данными контроля и 28-х суток подострого периода соответственно);
- на 35-е сутки стимуляция эритропоэза с наибольшим увеличением ЭОрек. и максимальным ретикулоцитозом в крови (в 2,2 и 2,5 раза больше контроля соответственно), скорее всего, обусловлена развитием тканевой гипоксии вследствие “рецидива” интоксикации, о чем говорилось в главе 3.4, связанный с липофильностью токсиканта и повторным его выходом из жировых депо организма (Наймушин А.А., 1997).

Обращает на себя внимание тот факт, что с 7-х по 14-е сутки в группе 1/2 ЛД₅₀ происходит постепенное снижение количества пролиферирующих классов ЭО (ЭО1, ЭО2, ЭОрек.) с возрастанием ЭОЗ и ЭОинв., наблюдается тенденция к снижению показателей интенсивности вовлечения КОЕэ в

дифференциацию в ЭО, повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз и увеличение показателя длительности созревания эритробластов в ЭО. Все эти данные свидетельствуют о замедлении амплификации эритробластов в «короне» ЭО к началу третьей недели после окончания введения ПХБ и смещении баланса процессов пролиферации и созревания в пользу последнего в указанные сроки наблюдения.

С 28-х по 56-е сутки эксперимента (за исключением 35-х суток) в группе 1/2 ЛД₅₀ значительно повысилось содержание ЭОЗ (в 5,5 раза) при одновременном снижении количества ЭОинв (в 12,4 раза) по сравнению с контролем. В данной группе отмечается заторможенность реконструкции и последующего перехода ЭОрек. в ЭОинв., что, видимо, связано со снижением инволюцирующей способности эритробластических островков и увеличением высвобождения ретикулоцитов, что подтверждает ретикулоцитоз в периферической крови. К концу эксперимента (56-е сутки) активность ЭОрек. повысилась по сравнению с 28-ми сутками подострого периода (в 2,9 раза), хотя не достигла контрольного уровня. В то же время в ЭОЗ мы отмечали молодые формы эритроидных клеток (проэритробласты, базофильные нормобласты), что указывает на формирование ЭОрек. на уровне ЭОЗ. Вероятно, этим обстоятельством может быть объяснен высокий уровень эритропоэза. Учитывая вышесказанное, а также достаточно высокий уровень повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз в эти сроки (в 8,1 раза по сравнению с контролем), можно предположить, что эритропоэз в ЭО в эти сроки приобретает черты компенсационного эритропоэза, при котором возможна дифференциация КОЕэ в «короне» ЭОЗ.

Анализ распределения абсолютного количества ЭО костного мозга крыс по классам зрелости в восстановительном периоде после прекращения введения ПХБ в группе 1/20 ЛД₅₀ (рис. 6 и табл. 14) показал волнообразный характер изменений содержания ЭО1. Начало повышения количества ЭО1 наблюдалось еще с 28-х суток подострого периода ($42,4 \pm 5,16 \times 10^3$ /бедро, $p < 0,05$). На 7-е сутки содержание ЭО1 понизилось до $11,6 \pm 2,3 \times 10^3$ /бедро

($p_1 < 0,05$), что было выше контроля ($7,3 \pm 0,17 \times 10^3/\text{бедро}$). В дальнейшем вновь отмечалось повышение ЭО1 с максимальным значением до $93,13 \pm 27,46 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) на 21-е сутки. На 28-е сутки количество ЭО1 незначительно снизилось по сравнению с предыдущим показателем, составив $81,6 \pm 6,28 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), а на 35-е сутки содержание ЭО1 составило $83,23 \pm 6,7 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). С 35-х суток и до конца эксперимента (56-е сутки) данный показатель постепенно снижался до минимальных цифр к

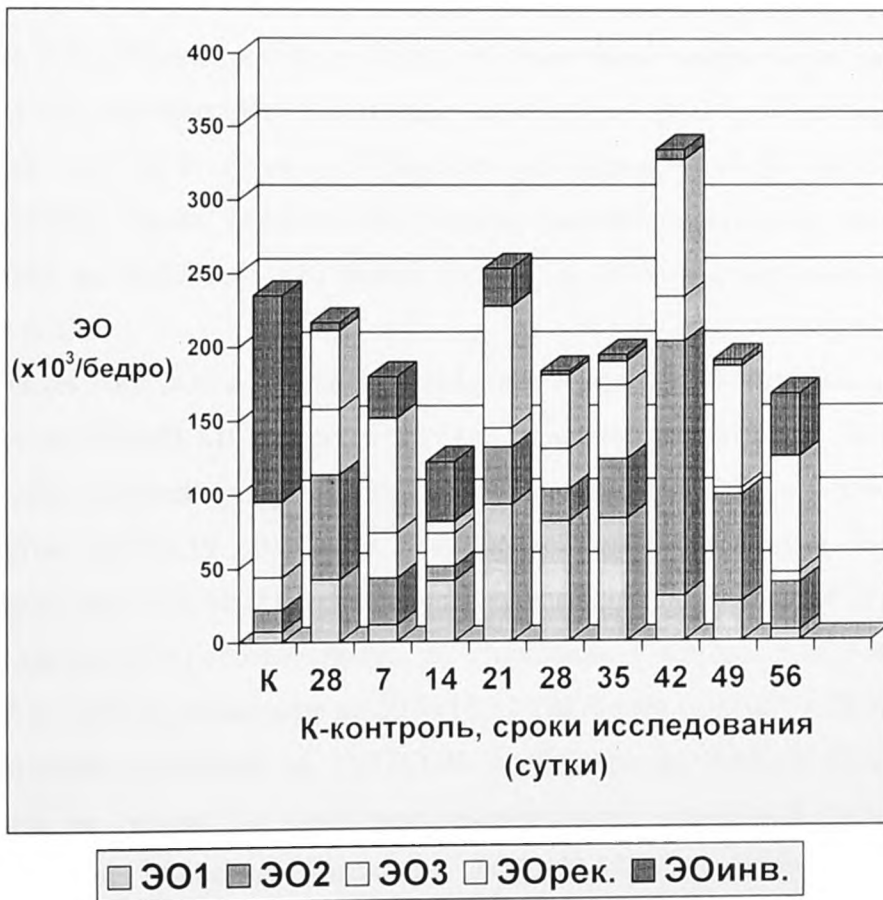


Рис. 6. Диаграмма распределения абсолютного количества эритробластических островков костного мозга крыс по классам зрелости в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$.

56-м суткам ($6,87 \pm 1,55 \times 10^3/\text{бедро}$, $p_1 < 0,05$) в сравнении с контролем, в то время как в остальные сроки количество ЭО1 было всегда больше контрольных

результатов. Абсолютное количество ЭО2 в группе 1/20 ЛД₅₀ к 28-м суткам подострого периода было повышенным до $71,1 \pm 3,96 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$) при контроле $14,7 \pm 0,32 \times 10^3$ /бедро. На 7-е и 56-е сутки содержание ЭО2 уменьшилось в сравнении с данными к концу подострого периода (28-е сутки), составив $31,93 \pm 14,38 \times 10^3$ /бедро ($p_1 = 0,05$) и $32,57 \pm 3,45 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно. К 14-м суткам количество ЭО2 понизилось до минимальных значений ($9,8 \pm 6,85 \times 10^3$ /бедро, $p_1 < 0,05$), что было ниже 28-х суток подострого периода и контроля. На 21-е сутки содержание ЭО2 повысилось до $38,77 \pm 13,99 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$), а на 28-е сутки понизилось до $21,73 \pm 2,55 \times 10^3$ /бедро ($p = 0,05$, $p_1 < 0,05$), что было выше контрольных данных. С 35-х суток наблюдалось повышение количества ЭО2 до максимальных значений на 42-е сутки ($172,8 \pm 18,0 \times 10^3$ /бедро, $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). В последующие сроки (49-е и 56-е сутки) данный показатель постепенно понизился до $32,57 \pm 3,45 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) к концу эксперимента (56-е сутки).

Содержание ЭО3 в группе 1/20 ЛД₅₀ повысилось к 28-м суткам введения ПХБ до $44,17 \pm 4,45 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$) в сравнении с контролем ($22,07 \pm 0,47 \times 10^3$ /бедро). В течение всего эксперимента количество ЭО3, за исключением 35-х суток ($50,2 \pm 2,19 \times 10^3$ /бедро, $p < 0,05$), не превышало данные 28-х суток подострого периода. На 21-е сутки содержание ЭО3 понизилось до $12,93 \pm 4,68 \times 10^3$ /бедро ($p_1 < 0,05$) соответственно по отношению к контролю. К 7-м суткам данный показатель повысился до $30,5 \pm 18,93 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$), к 28-м суткам незначительно понизился до $27,37 \pm 3,03 \times 10^3$ /бедро ($p_1 < 0,05$), к 42-м суткам оставался на уровне 7-х суток восстановительного периода в сравнении с контролем. На 14-е сутки количество ЭО3 ($22,67 \pm 0,73 \times 10^3$ /бедро, $p_1 < 0,05$) почти не отличалось от контрольных цифр. К 49-м и 56-м суткам эксперимента содержание ЭО3 в группе 1/20 ЛД₅₀ понизилось до минимальных значений, составив $4,44 \pm 0,94 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $6,85 \pm 1,54 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно.

Таблица 14

Распределение эритробластических островков костного мозга крыс по классам зрелости (% и $\times 10^3/\text{бедро}$) в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе $1/20 \text{ ЛД}_{50} (\text{М} \pm \text{m}, \text{p}, \text{p}_1)$.

Показатель	ЭО1		ЭО2		ЭО3		ЭОрек.		ЭОинв.	
Сроки (сутки)										
Контроль n=30	7,3 $\pm$ 0,17 $\times 10^3/\text{бедро}$	3,1 $\pm$ 0,06 %	14,7 $\pm$ 0,32 $\times 10^3/\text{бедро}$	6,3 $\pm$ 0,11 %	22,07 $\pm$ 0,47 $\times 10^3/\text{бедро}$	9,4 $\pm$ 0,17 %	51,47 $\pm$ 1,05 $\times 10^3/\text{бедро}$	21,83 $\pm$ 0,37 %	139,5 $\pm$ 1,47 $\times 10^3/\text{бедро}$	59,37 $\pm$ 0,72 %
28-е (подострый период) n=5	42,4 $\pm$ 5,16 p < 0,05	19,47 $\pm$ 0,6 p < 0,05	71,1 $\pm$ 3,96 p < 0,05	33,07 $\pm$ 1,13 p < 0,05	44,17 $\pm$ 4,45 p < 0,05	20,37 $\pm$ 0,46 p < 0,05	53,47 $\pm$ 6,16 p > 0,05	24,57 $\pm$ 0,55 p < 0,05	5,53 $\pm$ 0,56 p < 0,05	2,53 $\pm$ 0,06 p < 0,05
7-е n=5	11,6 $\pm$ 2,3 p ₁ < 0,05	5,97 $\pm$ 1,15 p ₁ < 0,05	31,93 $\pm$ 14,38 p ₁ = 0,05	23,83 $\pm$ 0,16 p < 0,05 p ₁ < 0,05	30,5 $\pm$ 18,93 p > 0,05	15,77 $\pm$ 9,8 p > 0,05	77,8 $\pm$ 27,7 p > 0,05	39,93 $\pm$ 14,11 p > 0,05	28,1 $\pm$ 8,9 p < 0,05	14,5 $\pm$ 4,64 p < 0,05
14-е n=5	41,37 $\pm$ 3,26 p < 0,05	33,97 $\pm$ 0,78 p < 0,05 p ₁ < 0,05	9,8 $\pm$ 6,85 p ₁ < 0,05	9,3 $\pm$ 7,1 p ₁ < 0,05	22,67 $\pm$ 0,73 p ₁ < 0,05	18,93 $\pm$ 2,29 p < 0,05	7,87 $\pm$ 1,97 p < 0,05 p ₁ < 0,05	6,9 $\pm$ 2,45 p < 0,05 p ₁ < 0,05	40,5 $\pm$ 17,3 p < 0,05	30,9 $\pm$ 12,5 p > 0,05
21-е n=5	93,13 $\pm$ 27,46 p < 0,05	37,3 $\pm$ 2,03 p < 0,05 p ₁ < 0,05	38,77 $\pm$ 13,99 p > 0,05	14,4 $\pm$ 1,5 p < 0,05 p ₁ < 0,05	12,93 $\pm$ 4,68 p ₁ < 0,05	4,8 $\pm$ 0,53 p < 0,05 p ₁ < 0,05	82,7 $\pm$ 22,7 p > 0,05	33,93 $\pm$ 2,47 p < 0,05 p ₁ < 0,05	25,83 $\pm$ 9,3 p < 0,05	9,6 $\pm$ 1,0 p < 0,05 p ₁ < 0,05
28-е n=5	81,6 $\pm$ 6,28 p < 0,05 p ₁ < 0,05	44,63 $\pm$ 0,84 p < 0,05 p ₁ < 0,05	21,73 $\pm$ 2,55 p = 0,05 p ₁ < 0,05	11,77 $\pm$ 0,35 p < 0,05 p ₁ < 0,05	27,37 $\pm$ 3,03 p ₁ < 0,05	14,87 $\pm$ 0,32 p < 0,05 p ₁ < 0,05	49,87 $\pm$ 4,79 p > 0,05	27,2 $\pm$ 0,25 p < 0,05 p ₁ < 0,05	2,8 $\pm$ 0,2 p < 0,05 p ₁ < 0,05	1,53 $\pm$ 0,03 p < 0,05 p ₁ < 0,05
35-е n=5	83,23 $\pm$ 6,7 p < 0,05 p ₁ < 0,05	42,77 $\pm$ 0,94 p < 0,05 p ₁ < 0,05	40,33 $\pm$ 4,12 p < 0,05 p ₁ < 0,05	20,7 $\pm$ 0,7 p < 0,05 p ₁ < 0,05	50,2 $\pm$ 2,19 p < 0,05	25,93 $\pm$ 0,84 p < 0,05 p ₁ < 0,05	16,17 $\pm$ 0,46 p < 0,05 p ₁ < 0,05	8,37 $\pm$ 0,54 p < 0,05 p ₁ < 0,05	4,47 $\pm$ 0,48 p < 0,05	2,13 $\pm$ 0,03 p < 0,05 p ₁ < 0,05
42-е n=5	30,67 $\pm$ 3,24 p < 0,05	10,13 $\pm$ 0,93 p < 0,05 p ₁ < 0,05	172,8 $\pm$ 18,0 p < 0,05 p ₁ < 0,05	56,73 $\pm$ 2,24 p < 0,05 p ₁ < 0,05	30,67 $\pm$ 3,24 p < 0,05	10,13 $\pm$ 0,93 p ₁ < 0,05	63,07 $\pm$ 6,19 p > 0,05	20,7 $\pm$ 0,66 p ₁ < 0,05	7,23 $\pm$ 1,87 p < 0,05	2,3 $\pm$ 0,45 p < 0,05
49-е n=5	26,6 $\pm$ 6,3 p < 0,05	13,7 $\pm$ 0,91 p < 0,05 p ₁ < 0,05	72,9 $\pm$ 14,5 p < 0,05	38,17 $\pm$ 0,07 p < 0,05 p ₁ < 0,05	4,44 $\pm$ 0,94 p < 0,05 p ₁ < 0,05	2,3 $\pm$ 0,1 p < 0,05 p ₁ < 0,05	82,77 $\pm$ 15,62 p > 0,05	43,53 $\pm$ 0,83 p < 0,05 p ₁ < 0,05	4,43 $\pm$ 0,95 p < 0,05	2,3 $\pm$ 0,1 p < 0,05
56-е n=5	6,87 $\pm$ 1,55 p ₁ < 0,05	3,97 $\pm$ 0,32 p = 0,05 p ₁ < 0,05	32,57 $\pm$ 3,45 p < 0,05 p ₁ < 0,05	19,63 $\pm$ 0,74 p < 0,05 p ₁ < 0,05	6,85 $\pm$ 1,54 p < 0,05 p ₁ < 0,05	3,97 $\pm$ 0,32 p < 0,05 p ₁ < 0,05	78,83 $\pm$ 9,98 p = 0,05	47,27 $\pm$ 0,88 p < 0,05 p ₁ < 0,05	42,7 $\pm$ 8,25 p < 0,05 p ₁ < 0,05	25,17 $\pm$ 1,07 p < 0,05 p ₁ < 0,05

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы. p₁ – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n-количество животных в группе.

Содержание ЭОрек. в группе 1/20 ЛД₅₀ по сравнению с контролем ($51,47 \pm 1,05 \times 10^3$ /бедро) к 28-м суткам подострого периода незначительно увеличилось до $53,47 \pm 6,16 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$) и на 28-е сутки после завершения введения ПХБ оставалось на этом уровне. Понижение количества ЭОрек. наблюдалось на 14-е и 35-е сутки опыта до $7,87 \pm 1,97 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $16,17 \pm 0,46 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно. В остальные сроки эксперимента (7-е, 21-е, 42-е, 49-е и 56-е сутки) содержание ЭОрек. было повышенным и незначительно отличалось от максимальных значений, полученных на 21-е и 49-е сутки в количестве $82,7 \pm 22,7 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$) и $82,77 \pm 15,62 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$) соответственно.

Абсолютное количество ЭОинв. в группе 1/20 ЛД₅₀ в течение всего эксперимента не превышало контрольных значений ($139,5 \pm 1,47 \times 10^3$ /бедро). К 28-м суткам подострого периода содержание ЭОинв. уменьшилось до $5,53 \pm 0,56 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$). К 7-м и 21-м суткам наблюдалось понижение ЭОинв. до $28,1 \pm 8,9 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$) и до $25,83 \pm 9,3 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$), к 14-м и 56-м суткам – до $40,5 \pm 17,3 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$) и $42,7 \pm 8,25 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно. С 28-х до 49-х суток эксперимента содержание ЭОинв. было пониженным до уровня данных конца подострого периода, причем минимальные цифры отмечались на 28-е сутки, что составило $2,8 \pm 0,2 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$).

Таким образом, в группе 1/20 ЛД₅₀ в течение всего эксперимента наблюдалась наиболее выраженная активность пролиферативных процессов за счет:

- возрастания количества пролиферирующих классов ЭО (ЭО1, ЭО2 и ЭОрек.) и снижения ЭОинв.;
- увеличения дифференциации КОЕэ в проэритробласты с формированием новых ЭО, о чем свидетельствует повышенное содержание ЭО1 почти во все исследуемые сроки (лишь на 7-е сутки количество ЭО1 незначительно превышало, а на 56-е сутки было на уровне контроля), особенно на 21-е, 28-е, 35-е сутки в $12,7$;

- 11,2 и 11,4 раза соответственно выше контрольных значений ЭО1; в остальные сроки (7-е, 42-е, 49-е, 56-е сутки) увеличение содержания и ЭОрек. (кроме 14-х суток);
- возрастания вовлечения КОЕэ в дифференциацию дополнительно из-за повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз во все сроки, кроме 7-х суток, значительно превышал контрольные данные, особенно на 28-е, 42-е и 49-е сутки в 47,8; 27,1 и 50,9 раза соответственно);
 - ускорения процессов созревания в ЭО (показатель длительности созревания ЭО был значительно ниже контроля в течение всего эксперимента), причем ретикулоцитоз отмечался только на 14-е и 28-е сутки, что, возможно, связано либо с торможением высвобождения зрелых эритроидных клеток из «короны» островков из-за нарушения комплементарности между ретикулоцитами и плазматической мембраной макрофагов, либо повреждением и гибелью ретикулоцитов ЭО до выхода в периферическую кровь (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002).

В то же время в группе 1/20 ЛД₅₀ с 21-х до 35-х суток наблюдалось торможение созревания ЭО3 в ЭОинв., что доказывается отсутствием одновременного увеличения ЭОинв. при последовательном увеличении ЭО3 и тенденцией к повышению показателя длительности созревания ЭО в указанные сроки. В данной же группе с 42-х до 56-х суток эксперимента отмечалось постепенное снижение количества ЭО1, ЭО2, ЭО3. Синхронность понижения пулов ЭО 1-3 классов показывает сниженную амплификацию эритробластов в их «короне» к концу опыта. Если учесть, что на 42-е сутки отмечалось максимальное количество ЭО2, следовательно, был пик нарастания волны амплификации, дальнейшая же картина его спада к 56-м суткам с предшествовавшими вышеперечисленными признаками активности

пролиферативных процессов в группе 1/20 ЛД₅₀ наряду со сниженным поступлением ретикулоцитов в кровь, наводит на мысль либо о возможном угнетении эритропоэза к концу эксперимента (56-е сутки) в результате срыва адаптивно-компенсаторных реакций с истощением костномозговых резервов (Меерсон Ф.З., 1986), либо о механизме ограничения эритропоэза в ЭО с включением замедленного высвобождения из «короны» ретикулоцитов (Захаров Ю.М., Медяник Б.В., 1994).

В группе 1/40 ЛД₅₀ абсолютное количество ЭО1 (рис. 7 и табл. 15) на 28-е сутки подострого периода составило $19,53 \pm 1,98 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$), что было выше контроля ($7,3 \pm 0,17 \times 10^3/\text{бедро}$), и продолжало повышаться до максимальных значений к 7-м суткам, достигнув $69,87 \pm 3,89 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). С 14-х до 49-х суток эксперимента содержание ЭО1 было ниже данных, полученных к 28-м суткам введения ПХБ, а на 14-е, 42-е и 49-е сутки – ниже и контрольных цифр.

Содержание ЭО2 в данной группе к 28-м суткам введения ПХБ повысилось до $55,0 \pm 2,8 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) при контроле $14,7 \pm 0,32 \times 10^3/\text{бедро}$. На 7-е сутки количество ЭО2 оставалось высоким, составив $95,27 \pm 4,24 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). К 14-м суткам содержание ЭО2 приблизилось к контрольным значениям. На 21-е и 35-е сутки данный показатель отличался незначительно, повысившись до $81,33 \pm 18,11 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) и $84,1 \pm 4,46 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно в сравнении и с контролем, и с 28-ми сутками подострого периода. С 35-х суток и до конца эксперимента (56-е сутки) наблюдалось понижение количества ЭО2, к 56-м суткам отмечалось минимальное значение ЭО2, составив $9,5 \pm 2,77 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p_1 < 0,05$).

В группе 1/40 ЛД₅₀ абсолютное количество ЭО3 на 28-е сутки подострого периода составило $30,13 \pm 2,11 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) при контроле $22,07 \pm 0,47 \times 10^3/\text{бедро}$. К 7-м суткам содержание ЭО3 несколько понизилось по сравнению с предыдущими данными до $42,32 \pm 4,67 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$). На 14-е сутки вновь наблюдалось повышение ЭО3 до $60,63 \pm 13,44 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$). С 35-х суток отмечалось постепенное увеличение ЭО3 до максимальных цифр в

количестве $102,2 \pm 15,3 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) на 49-е сутки. К концу эксперимента (56-е сутки) содержание ЭОЗ снизилось до $43,2 \pm 15,98 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$), то есть практически достигнув уровня 7-х суток.

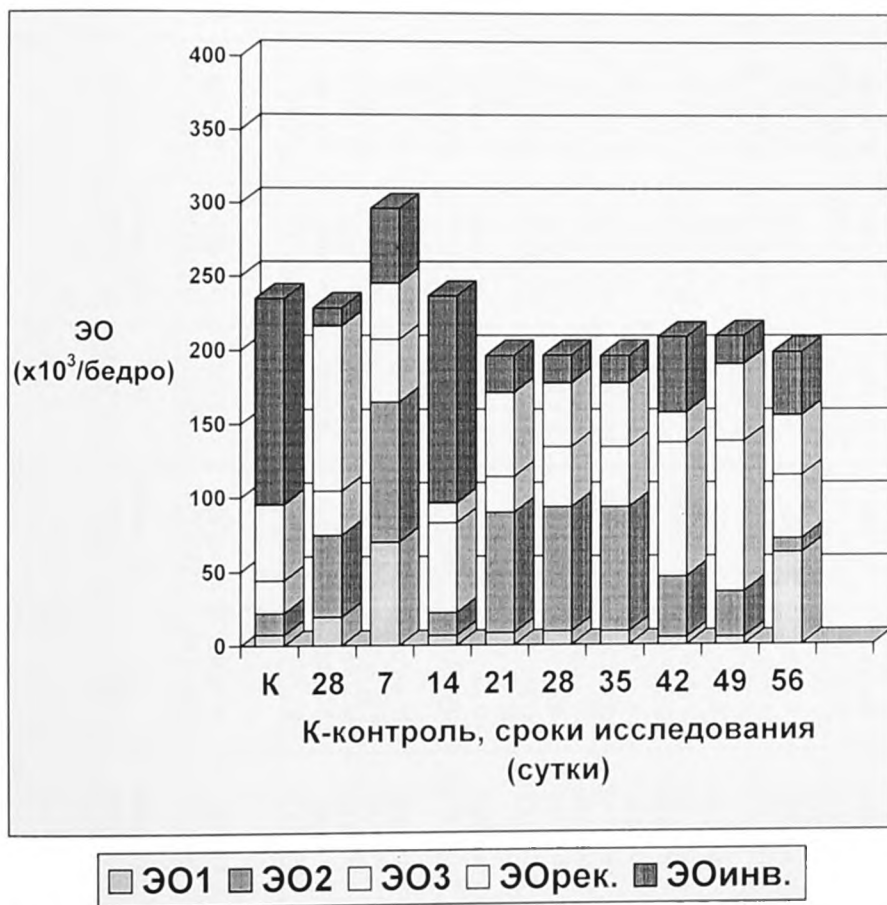


Рис. 7. Диаграмма распределения абсолютного количества эритробластических островков костного мозга крыс по классам зрелости в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$.

В группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ во все сроки эксперимента содержание ЭОрек. было ниже контроля ($51,47 \pm 1,05 \times 10^3/\text{бедро}$), за исключением 21-х и 49-х суток, когда наблюдалось незначительное повышение ЭОрек. до $57,13 \pm 10,17 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p_1 < 0,05$) и $52,6 \pm 7,4 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p_1 < 0,05$) соответственно.

Таблица 15

Распределение эритробластических островков костного мозга крыс по классам зрелости (% и $\times 10^3/\text{бедро}$) в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ ($M \pm m, p, p_1$).

Показатель	ЭО1		ЭО2		ЭО3		ЭОрек.		ЭОинв.	
Сроки (сутки)										
Контроль n=30	7,3 $\pm$ 0,17 $\times 10^3/\text{бедро}$	3,1 $\pm$ 0,06 %	14,7 $\pm$ 0,32 $\times 10^3/\text{бедро}$	6,3 $\pm$ 0,11 %	22,07 $\pm$ 0,47 $\times 10^3/\text{бедро}$	9,4 $\pm$ 0,17 %	51,47 $\pm$ 1,05 $\times 10^3/\text{бедро}$	21,83 $\pm$ 0,37 %	139,5 $\pm$ 1,47 $\times 10^3/\text{бедро}$	59,37 $\pm$ 0,72 %
28-е (подострый период) n=5	19,53 $\pm$ 1,98 p < 0,05	8,5 $\pm$ 0,64 p < 0,05	55,0 $\pm$ 2,8 p < 0,05	24,07 $\pm$ 0,18 p < 0,05	30,13 $\pm$ 2,11 p < 0,05	13,2 $\pm$ 0,59 p < 0,05	111,7 $\pm$ 4,86 p < 0,05	48,87 $\pm$ 1,17 p < 0,05	12,43 $\pm$ 2,03 p < 0,05	5,4 $\pm$ 0,57 p < 0,05
7-е n=5	69,87 $\pm$ 3,89 p < 0,05 p ₁ < 0,05	23,53 $\pm$ 0,41 p < 0,05 p ₁ < 0,05	95,27 $\pm$ 4,24 p < 0,05 p ₁ < 0,05	32,13 $\pm$ 0,24 p < 0,05 p ₁ < 0,05	42,32 $\pm$ 4,67 p < 0,05	13,55 $\pm$ 0,27 p < 0,05	38,15 $\pm$ 1,32 p < 0,05 p ₁ < 0,05	12,9 $\pm$ 0,5 p < 0,05 p ₁ < 0,05	51,0 $\pm$ 1,78 p < 0,05 p ₁ < 0,05	17,9 $\pm$ 0,27 p < 0,05 p ₁ < 0,05
14-е n=5	6,68 $\pm$ 1,33 p ₁ < 0,05	2,83 $\pm$ 0,12 p ₁ < 0,05	15,63 $\pm$ 3,45 p ₁ < 0,05	6,57 $\pm$ 0,68 p ₁ < 0,05	60,63 $\pm$ 13,44 p < 0,05	25,4 $\pm$ 0,62 p < 0,05 p ₁ < 0,05	13,37 $\pm$ 2,5 p < 0,05 p ₁ < 0,05	5,7 $\pm$ 0,23 p < 0,05 p ₁ < 0,05	140,5 $\pm$ 28,92 p ₁ < 0,05	59,5 $\pm$ 0,8 p ₁ < 0,05
21-е n=5	8,5 $\pm$ 1,06 p ₁ < 0,05	4,7 $\pm$ 1,21 p ₁ = 0,05	81,33 $\pm$ 18,11 p < 0,05	40,64 $\pm$ 2,47 p < 0,05 p ₁ < 0,05	24,4 $\pm$ 2,5 p > 0,05	12,8 $\pm$ 1,07 p < 0,05	57,13 $\pm$ 10,17 p ₁ < 0,05	29,07 $\pm$ 0,46 p < 0,05 p ₁ < 0,05	25,3 $\pm$ 5,9 p < 0,05	12,8 $\pm$ 1,4 p < 0,05 p ₁ < 0,05
28-е n=5	9,4 $\pm$ 0,71 p < 0,05 p ₁ < 0,05	4,76 $\pm$ 0,63 p < 0,05 p ₁ < 0,05	84,11 $\pm$ 5,03 p < 0,05 p ₁ < 0,05	42,8 $\pm$ 0,84 p < 0,05 p ₁ < 0,05	41,0 $\pm$ 0,71 p < 0,05	20,7 $\pm$ 0,62 p < 0,05 p ₁ < 0,05	43,5 $\pm$ 6,64 p < 0,05 p ₁ < 0,05	22,2 $\pm$ 0,59 p ₁ < 0,05	18,8 $\pm$ 1,65 p < 0,05 p ₁ < 0,05	9,5 $\pm$ 0,32 p < 0,05 p ₁ < 0,05
35-е n=5	9,4 $\pm$ 0,49 p < 0,05 p ₁ < 0,05	4,76 $\pm$ 0,15 p < 0,05 p ₁ < 0,05	84,1 $\pm$ 4,46 p < 0,05 p ₁ < 0,05	42,8 $\pm$ 1,59 p < 0,05 p ₁ < 0,05	40,9 $\pm$ 5,09 p < 0,05	20,67 $\pm$ 1,65 p < 0,05 p ₁ < 0,05	43,5 $\pm$ 2,06 p < 0,05 p ₁ < 0,05	22,23 $\pm$ 1,75 p ₁ < 0,05	18,77 $\pm$ 0,96 p < 0,05 p ₁ < 0,05	9,5 $\pm$ 0,26 p < 0,05 p ₁ < 0,05
42-е n=5	5,17 $\pm$ 1,55 p ₁ < 0,05	2,43 $\pm$ 0,03 p < 0,05 p ₁ < 0,05	41,07 $\pm$ 12,41 p > 0,05	19,53 $\pm$ 0,26 p < 0,05 p ₁ < 0,05	91,3 $\pm$ 27,09 p > 0,05	43,87 $\pm$ 0,78 p < 0,05 p ₁ < 0,05	20,53 $\pm$ 6,23 p < 0,05 p ₁ < 0,05	9,78 $\pm$ 0,14 p < 0,05 p ₁ < 0,05	51,33 $\pm$ 15,53 p < 0,05	24,4 $\pm$ 0,35 p < 0,05 p ₁ < 0,05
49-е n=5	5,1 $\pm$ 0,66 p < 0,05 p ₁ < 0,05	2,4 $\pm$ 0,09 p < 0,05 p ₁ < 0,05	31,05 $\pm$ 6,17 p = 0,05 p ₁ < 0,05	14,6 $\pm$ 0,78 p < 0,05 p ₁ < 0,05	102,2 $\pm$ 15,3 p < 0,05 p ₁ < 0,05	58,83 $\pm$ 9,44 p < 0,05 p ₁ < 0,05	52,6 $\pm$ 7,4 p ₁ < 0,05	25,23 $\pm$ 0,56 p < 0,05 p ₁ < 0,05	19,06 $\pm$ 3,9 p < 0,05	8,9 $\pm$ 0,55 p < 0,05 p ₁ < 0,05
56-е n=5	62,28 $\pm$ 21,5 p > 0,05	31,12 $\pm$ 0,56 p < 0,05 p ₁ < 0,05	9,5 $\pm$ 2,77 p ₁ < 0,05	4,98 $\pm$ 0,2 p < 0,05 p ₁ < 0,05	43,2 $\pm$ 15,98 p < 0,05	21,25 $\pm$ 0,79 p < 0,05 p ₁ < 0,05	40,7 $\pm$ 10,34 p ₁ < 0,05	21,36 $\pm$ 2,02 p ₁ < 0,05	43,2 $\pm$ 15,98 p < 0,05	21,25 $\pm$ 0,79 p < 0,05 p ₁ < 0,05

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы. p₁ – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n-количество животных в группе.

Наибольшее снижение ЭОрек. отмечалось на 14-е и 42-е сутки, составив $13,37 \pm 2,5 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $20,53 \pm 6,23 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно. На 7-е, 35-е и 56-е сутки данный показатель по сравнению с контролем снизился незначительно и составил соответственно $38,15 \pm 1,32 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), $43,5 \pm 2,06 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $40,7 \pm 10,34 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p_1 < 0,05$).

Абсолютное количество ЭОинв. в группе 1/40 ЛД₅₀ к 28-м суткам подострого периода уменьшилось до $12,43 \pm 2,03 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) при контроле $139,5 \pm 1,47 \times 10^3/\text{бедро}$. В дальнейшем наблюдалось максимальное повышение содержания ЭОинв. до $140,5 \pm 28,92$ ($p_1 < 0,05$) на 14-е сутки опыта. На 35-е и 49-е сутки отмечалось некоторое повышение ЭОинв. до $18,77 \pm 0,96 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $19,06 \pm 3,9 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$), а на 42-е и 56-е сутки до $51,33 \pm 15,53 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) и $43,2 \pm 15,98 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с 28-ми сутками введения ПХБ.

В группе 1/40 ЛД₅₀ на 7-е сутки вовлечение КОЕэ в дифференциацию обеспечивалось повышением ассоциации КОЕэ в проэритробласты, о чем свидетельствует максимальное увеличение содержания ЭО1 в 9,6 раза в сравнении с контролем. Нарастание пролиферативных процессов в ЭО, вероятно, является причиной появления ретикулоцитоза в эти сроки. С 7-х до 14-х суток произошло синхронное снижение пролиферирующих классов ЭО - ЭО1, ЭО2, ЭОрек. в 10,5; 6,1 и 2,8 раза; увеличение ЭО3 и ЭОинв. в 1,4 и 2,7 раза соответственно на 14-е сутки по сравнению с 7-ми сутками наблюдения.

Перераспределение пулов пролиферирующих и созревающих классов ЭО в пользу последних отразилось в снижении показателей вовлечения КОЕэ в дифференциацию в ЭО (в 5,4 и 2,9 раза), повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз (в 7,5 и 3,7 раза) и максимальном увеличении показателя длительности созревания ЭО (в 12,1 и 2,5 раза) к 14-м суткам по отношению к предыдущим данным (7-е сутки) и к контролю соответственно.

То есть на 14-е сутки наблюдалось резкое замедление амплификации в ЭО и активация процессов созревания. Интересна картина периферической крови

именно в эти сроки (табл. 4-11), когда наблюдались минимальное снижение показателей гемоглобина в 1,4 раза, гематокрита в 1,2 раза, ЦП в 1,5 раза, ССЭ в 1,5 раза, СКЭ в 1,2 раза, уменьшение СОК в 1,3 раза и количества ретикулоцитов в 2,0 раза по сравнению с контролем, причем эритропении как таковой не отмечалось, видимо за счет максимального выброса их из костного мозга в предыдущие сроки наблюдения (7-е сутки). Вышеуказанная ретикулоцитопения при достаточно высоком уровне ЭО (чуть выше контроля), очевидно, является следствием выхода эритроидных клеток из ЭО, причем скорость созревания ретикулоцитов, как было сказано в главе 3.2, увеличивается.

В дальнейшем, на 21-е и 35-е сутки, в данной группе вновь повысилось количество пролиферирующих и, наоборот, снизилось содержание созревающих ЭО. В указанные сроки (21-е и 35-е сутки) увеличился показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз в 10 раз, снизился показатель длительности созревания ЭО в 12,9 и 5,6 раза соответственно в сравнении с контролем. Все это свидетельствует об активации процессов новообразования эритроцитов.

На 42-е и 49-е сутки в группе 1/40 ЛД₅₀ наблюдалось уменьшение и ЭО1 в 1,4 раза, ЭО2 в 2,8 и 2,1 раза соответственно, чем в контроле, что указывает на синхронное уменьшение волны амплификации в ЭО с пролиферирующей эритроидной «короной». Однако к 49-м суткам произошло увеличение числа ЭОрек. (в 2,6 раза), одновременно увеличились показатели вовлечения КОЕэ в дифференциацию в ЭО (в 2,2 раза) и повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз (в 7,2 раза) по сравнению с 42-ми сутками. Субстратом для образования ЭОрек., вероятно, являются ЭОинв., численность которых уменьшалась (в 2,7 раза, чем на 42-е сутки) синхронно росту количества ЭОрек. В то же время увеличилось число ЭО3 (в 1,1 раза, чем на 42-е сутки) без роста количества ЭО1 и ЭО2, в связи с чем можно сделать предположение, что увеличение ЭО3 связано с их образованием из числа ЭОрек. Повышение количества ЭОинв. (в 2,3 раза) к 56-м суткам эксперимента с одновременным

падением количества ЭОЗ (в 2,4 раза) по сравнению с 49-ми сутками завершило волну амплификации, которая началась с взаимодействия КОЕэ с ЭОинв.: ЭОинв. → ЭОрек. → ЭОЗ (Захаров Ю.М., Медяник Б.В., 1994). К этому же времени возрос показатель вовлечения КОЕэ в дифференциацию в ЭО (в 1,7 раза) и количество ЭО1 (в 8,5 раза) по отношению к контролю. То есть новые волны ускоренного деления и дифференциации эритробластов возникли и в «короне» ЭО1, содержащих впервые вовлекаемые в эритропоэз макрофаги.

В целом, в данной группе (1/40 ЛД₅₀) в течение эксперимента, особенно в последние три недели, прослеживается роль активации эритропоэза, вероятно, обусловленная продуктами разрушения эритроцитов, когда может наблюдаться чередование всплесков активности процессов пролиферации и процессов дифференциации и созревания эритроидных клеток островков в больших объемах, чем в физиологических условиях, а также прирост числа островков пролиферирующих классов, в основном, за счет реконструкции эритропоэза в ЭОинв. в зависимости от дозы активатора эритропоэза, например, эритропоэтина, добавляемого к культуре ЭО (Тишевская Н.В. с соавт., 2003). Известно, что введение эритропоэтина животным *in vivo* с посттрансфузионной полицитемией сопровождается повышенным формированием ЭО *de novo* и на основе реконструкции эритропоэза в инволюцирующих островках, активацией деления эритробластов, приводящей к резкому увеличению ЭО2 и ЭОЗ, усилению синтеза ДНК в эритроидных клетках «короны» ЭО, увеличением их числа в островках, ускоренным созреванием эритроидных клеток в ретикулоциты и выходом последних в кровь (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002).

Так как в результате воздействия ПХБ наблюдается подавление глюконеогенеза и развитие прогрессирующей гипоксемии (Мышкин В.А., 2000), в нашем случае, предполагаемая эритропоэтиновая стимуляция эритропоэза в группе 1/40 ЛД₅₀, возможно, связана и с кислородрегулируемой экспрессией субъединицы α гипоксией индуцированного фактора-1 (ГИФ-1), контролирующей ген эритропоэтина. При этом вторая субъединица – ГИФ-1 β –

арилгидрокарбонатный ядерный транслокатор вовлечен в ответ клетки не только на гипоксию, но и на ксенобиотики, так как необходим для реализации сигнала с диоксинового Ah-рецептора (Michiels С., 2004). Экспрессия 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 (Захаров Ю.М., 2005).

Функциональные показатели эритропоза представлены в таблицах 16, 17 и 18 для экспериментальных групп $1/2$ ЛД₅₀, $1/20$ ЛД₅₀ и $1/40$ ЛД₅₀ соответственно и на рисунках 8-11.

Расчет функциональных показателей эритропоза в ЭО у крыс к 28-м суткам подострого периода показал уменьшение общего количества КОЕ-Э, вступивших в эритроидную дифференцировку (рис. 8) в группе с наибольшей дозой введенного интоксиканта ($1/2$ ЛД₅₀) до $131,8 \pm 4,24 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$),

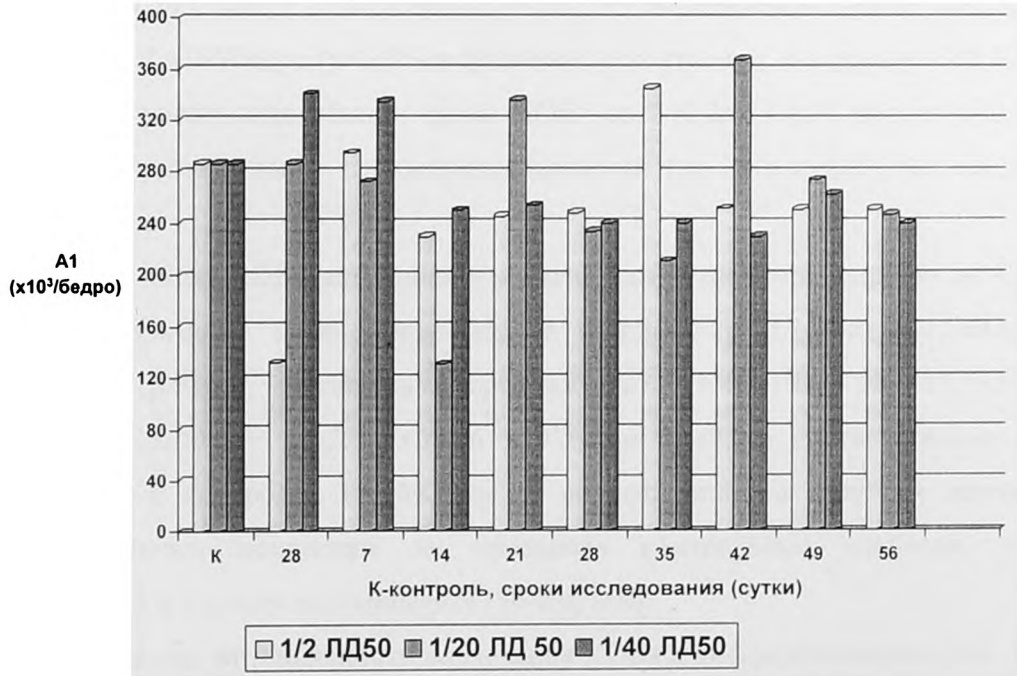


Рис. 8. Диаграмма распределения общего числа КОЕЭ, вступивших в эритроидную дифференцировку (А1) в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХВ.

увеличение до $340,6 \pm 16,91 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) в группе с наименьшей дозой ($1/40 \text{ ЛД}_{50}$), а в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ данный показатель был на уровне контроля ($286,5 \pm 1,87 \times 10^3/\text{бедро}$). На 7-е сутки после завершения поступления интоксиканта в группах $1/2$ и $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ общее количество КОЕэ, вступивших в эритроидную дифференцировку, оставалось выше контрольных значений ($294,7 \pm 91,2 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) и $334,8 \pm 15,37 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) соответственно), а в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ данный показатель несколько снизился - $272,1 \pm 28,5 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$). К 14-м суткам наблюдалось снижение данного показателя во всех группах, особенно в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ до $130,1 \pm 9,34 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) по отношению к контролю.

На 21-е сутки, наоборот, в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ общее количество КОЕэ увеличилось, составив $336,0 \pm 100,0 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$), тогда как в других группах значительных изменений не отмечалось. На 35-е сутки наблюдалось значительное повышение исследуемого функционального показателя в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ до $345,5 \pm 80,9 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p_1 = 0,05$), со снижением в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ до $210,6 \pm 13,2 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем, а в группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ отмечалось увеличение общего числа КОЕэ до $240,2 \pm 7,3 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), что было выше предыдущих значений (на 28-е сутки), но меньше контрольных.

Общее число КОЕэ, вступивших в эритроидную дифференцировку на 42-е сутки эксперимента вновь повысилось в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ до $367,5 \pm 33,92 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$), снизилось в группах $1/2$ и $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ до $251,5 \pm 37,5 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p_1 < 0,05$) и $229,9 \pm 68,96 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) соответственно по отношению к контролю. На 49-е сутки во всех опытных группах данный функциональный показатель не превышал контрольные значения, что наблюдалось и к концу эксперимента (56-е сутки).

Показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в дифференциацию (рис. 9), по аналогии с общим количеством КОЕэ, вступивших в эритроидную дифференцировку, к 28-м суткам введения ПХБ уменьшился в группе с наибольшей дозой интоксиканта ($1/2 \text{ ЛД}_{50}$) до $14,67 \pm 0,38 \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$),

увеличился в остальных группах, но более выражено в группе с наименьшей дозой (1/40 ЛД₅₀) до $131,3 \pm 5,92 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$), в группе 1/20 ЛД₅₀ до $95,87 \pm 11,32 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$) при контроле $58,77 \pm 1,22 \times 10^3$ /бедро.

На 7-е сутки показатель вовлечения КОЕЭ в дифференциацию снизился по сравнению с 28-ми сутками введения ПХБ в группах 1/20 и 1/40 ЛД₅₀, а в группе 1/2 ЛД₅₀ - по отношению к контролю.

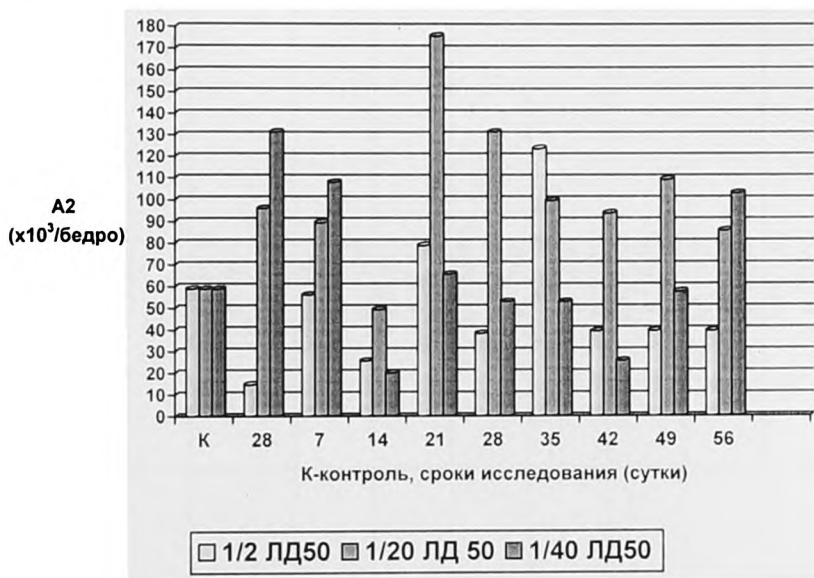


Рис. 9. Диаграмма распределения показателя интенсивности вовлечения КОЕЭ в дифференциацию (A2) в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ.

К 14-м суткам наблюдалось еще большее снижение во всех опытных группах, причем данный функциональный показатель был минимальным, составив $25,57 \pm 1,1 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) в группе 1/2 ЛД₅₀, $49,29 \pm 1,57 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) в группе 1/20 ЛД₅₀ и $20,03 \pm 3,87 \times 10^3$ /бедро ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) в группе 1/40 ЛД₅₀. Интенсивность вовлечения КОЕЭ в дифференциацию на 21-е сутки была в группе 1/20 ЛД₅₀ максимальной ($175,8 \pm 49,54 \times 10^3$ /бедро, $p > 0,05$), повышалась в группе 1/2 ЛД₅₀ до $78,8 \pm 9,8 \times 10^3$ /бедро ($p_1 < 0,05$) и в группе 1/40 ЛД₅₀ до $65,63 \pm 10,04 \times 10^3$ /бедро ($p_1 < 0,05$).

Функциональные показатели эритропоэза в эритробластических островках костного мозга крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/2 ЛД₅₀ ($M \pm m$, p , p_1).

Показатель Сроки (сутки)	Общее число КОЕз, вступивших в эритроидную дифференцировку ($\times 10^3$ / бедро)	Показатель интенсивности вовлечения КОЕз в дифференциацию ($\times 10^3$ / бедро)	Показатель длительности созревания ЭО (отн. ед.)	Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз (отн. ед.)
Контроль n=30	286,5 $\pm$ 1,87	58,77 $\pm$ 1,22	2,2 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,01
28-е (подострый период) n=5	131,8 $\pm$ 4,24 $p < 0,05$	14,67 $\pm$ 0,38 $p < 0,05$	2,13 $\pm$ 0,03 $p > 0,05$	0,4 $\pm$ 0,0 $p > 0,05$
7-е n=5	294,7 $\pm$ 91,2 $p > 0,05$	56,0 $\pm$ 15,92 $p > 0,05$	0,36 $\pm$ 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,5 $\pm$ 0,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
14-е n=5	229,9 $\pm$ 8,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	25,57 $\pm$ 1,1 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,7 $\pm$ 0,03 $p > 0,05$	0,4 $\pm$ 0,0 $p > 0,05$
21-е n=5	245,1 $\pm$ 28,79 $p_1 < 0,05$	78,8 $\pm$ 9,8 $p_1 < 0,05$	0,41 $\pm$ 0,003 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,68 $\pm$ 0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
28-е n=5	248,3 $\pm$ 91,88 $p > 0,05$	38,23 $\pm$ 13,05 $p > 0,05$	1,7 $\pm$ 0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,03 $\pm$ 0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
35-е n=5	345,5 $\pm$ 80,9 $p_1 = 0,05$	123,6 $\pm$ 30,82 $p_1 < 0,05$	0,45 $\pm$ 0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	4,99 $\pm$ 0,28 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
42-е n=5	251,5 $\pm$ 37,5 $p_1 < 0,05$	39,23 $\pm$ 5,43 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,57 $\pm$ 0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,99 $\pm$ 0,003 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
49-е n=5	250,5 $\pm$ 20,51 $p_1 < 0,05$	39,4 $\pm$ 3,91 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,58 $\pm$ 0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,0 $\pm$ 0,003 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
56-е n=5	250,8 $\pm$ 8,39 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	39,43 $\pm$ 2,09 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,55 $\pm$ 0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,0 $\pm$ 0,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

Функциональные показатели эритропоэза в эритробластических островках костного мозга крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/20 ЛД₅₀ ($M \pm m$, p , p_1).

Показатель Сроки (сутки)	Общее число КОЕз, вступивших в эритроидную дифференцировку ($\times 10^3$ / бедро)	Показатель интенсивности вовлечения КОЕз в дифференциацию ($\times 10^3$ / бедро)	Показатель длительности созревания ЭО (отн. ед.)	Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз (отн. ед.)
Контроль n=30	286,5 $\pm$ 1,87	58,77 $\pm$ 1,22	2,2 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,01
28-е (подострый период) n=5	286,5 $\pm$ 26,26 $p > 0,05$	95,87 $\pm$ 11,32 $p < 0,05$	0,3 $\pm$ 0,008 $p < 0,05$	9,63 $\pm$ 0,35 $p < 0,05$
7-е n=5	272,1 $\pm$ 28,5 $p > 0,05$	89,4 $\pm$ 28,12 $p > 0,05$	0,6 $\pm$ 0,41 $p < 0,05$	3,93 $\pm$ 1,88 $p_1 < 0,05$
14-е n=5	130,1 $\pm$ 9,34 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	49,23 $\pm$ 1,57 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,14 $\pm$ 0,36 $p < 0,05$	0,73 $\pm$ 0,63 $p_1 < 0,05$
21-е n=5	336,0 $\pm$ 100,0 $p > 0,05$	175,8 $\pm$ 49,54 $p > 0,05$	0,17 $\pm$ 0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,67 $\pm$ 0,67 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
28-е n=5	233,2 $\pm$ 21,55 $p > 0,05$	131,4 $\pm$ 11,0 $p < 0,05$	0,19 $\pm$ 0,003 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	17,7 $\pm$ 0,43 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
35-е n=5	210,6 $\pm$ 13,2 $p < 0,05$	99,4 $\pm$ 6,65 $p < 0,05$	0,39 $\pm$ 0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,7 $\pm$ 0,35 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
42-е n=5	367,5 $\pm$ 33,92 $p > 0,05$	93,73 $\pm$ 9,08 $p < 0,05$	0,15 $\pm$ 0,009 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	10,02 $\pm$ 2,55 $p < 0,05$
49-е n=5	273,9 $\pm$ 53,82 $p > 0,05$	109,3 $\pm$ 21,78 $p > 0,05$	0,05 $\pm$ 0,003 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	18,84 $\pm$ 0,54 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
56-е n=5	246,6 $\pm$ 34,7 $p > 0,05$	85,7 $\pm$ 11,54 $p > 0,05$	0,49 $\pm$ 0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,9 $\pm$ 0,1 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода: n -количество животных в группе.

Функциональные показатели эритропоэза в эритробластических островках костного мозга крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/40 ЛД₅₀ ($M \pm m$, p , p_1).

Показатель Сроки (сутки)	Общее число КОЕз, вступивших в эритроидную дифференцировку ($\times 10^3$ / бедро)	Показатель интенсивности вовлечения КОЕз в дифференциацию ($\times 10^3$ / бедро)	Показатель длительности созревания ЭО (отн. ед.)	Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз (отн. ед.)
Контроль n=30	286,5 $\pm$ 1,87	58,77 $\pm$ 1,22	2,2 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,01
28-е (подострый период) n=5	340,6 $\pm$ 16,91 $p < 0,05$	131,3 $\pm$ 5,92 $p < 0,05$	0,22 $\pm$ 0,01 $p < 0,05$	9,3 $\pm$ 1,01 $p < 0,05$
7-е n=5	334,8 $\pm$ 15,37 $p < 0,05$	108,0 $\pm$ 4,5 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,46 $\pm$ 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,75 $\pm$ 0,003 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
14-е n=5	250,0 $\pm$ 51,67 $p > 0,05$	20,03 $\pm$ 3,87 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	5,57 $\pm$ 0,14 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,1 $\pm$ 0,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
21-е n=5	253,8 $\pm$ 45,77 $p > 0,05$	65,63 $\pm$ 10,04 $p_1 < 0,05$	0,34 $\pm$ 0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,33 $\pm$ 0,33 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
28-е n=5	240,0 $\pm$ 21,34 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	53,0 $\pm$ 7,34 $p_1 < 0,05$	0,46 $\pm$ 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,3 $\pm$ 0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
35-е n=5	240,2 $\pm$ 7,3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	52,9 $\pm$ 2,05 $p_1 < 0,05$	0,43 $\pm$ 0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,33 $\pm$ 0,17 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
42-е n=5	229,9 $\pm$ 68,96 $p > 0,05$	25,7 $\pm$ 7,8 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,17 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,05$	0,4 $\pm$ 0,0 $p_1 < 0,05$
49-е n=5	262,6 $\pm$ 40,8 $p > 0,05$	57,63 $\pm$ 8,72 $p_1 < 0,05$	1,37 $\pm$ 0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,87 $\pm$ 0,23 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
56-е n=5	239,6 $\pm$ 76,4 $p > 0,05$	103,0 $\pm$ 31,6 $p > 0,05$	0,74 $\pm$ 0,05 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,02 $\pm$ 0,13 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого; n -количество животных в группе.

по сравнению с контрольными значениями. С 28-х суток и до конца опыта (56-е сутки) в группе 1/20 ЛД₅₀ исследуемый функциональный показатель оставался выше контроля и данных 28-х суток подострого периода (кроме 42-х и 56-х суток). В остальных двух группах показатель вовлечения КОЕз в дифференциацию в указанные выше сроки наблюдения, то есть с 28-х по 56-е сутки, был ниже контрольных значений (кроме 35-х суток в группе 1/2 ЛД₅₀ – максимальное повышение наблюдалось до $123,6 \pm 30,82 \times 10^3$ /бедро ($p_1 < 0,05$), 56-х суток в группе 1/40 ЛД₅₀ – повышение почти составило уровень 7-х суток – $103,0 \pm 31,6 \times 10^3$ /бедро ($p > 0,05$) при контроле $58,77 \pm 1,22 \times 10^3$ /бедро).

Анализ длительности созревания ЭО (рис.10) показал, что в течение всего эксперимента данный показатель, за исключением 14-х суток в группах 1/2 и 1/40 ЛД₅₀, не превышал контрольные значения. К 28-м суткам подострого периода длительность созревания ЭО составила $2,13 \pm 0,03$ отн.ед. ($p > 0,05$),

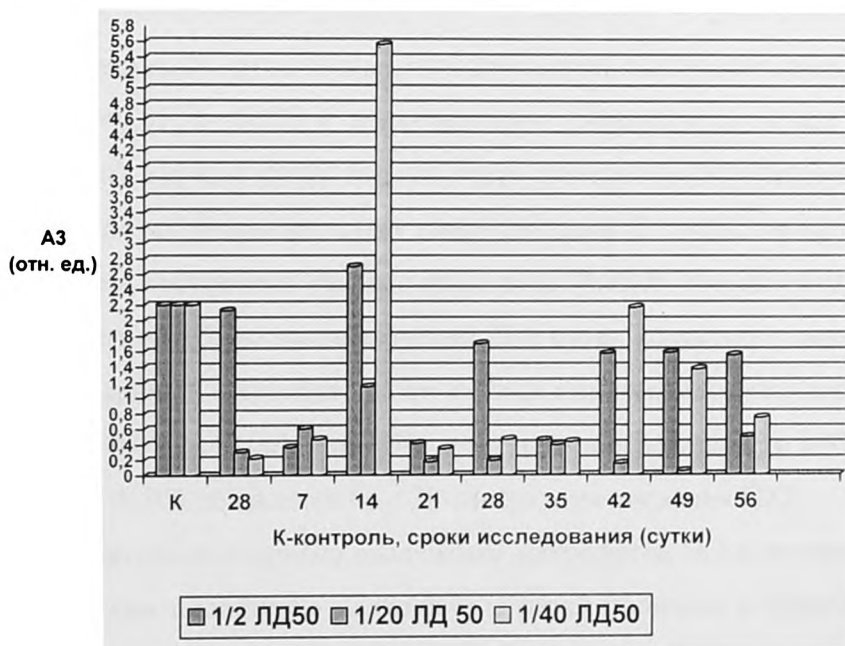


Рис. 10. Диаграмма распределения показателя длительности созревания ЭО (А3) в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ.

0,3±0,008 отн.ед. ($p<0,05$) и 0,22±0,01 отн.ед. ($p<0,05$) в группах 1/2, 1/20 и 1/40 ЛД₅₀ соответственно при контроле 2,2±0,06 отн.ед. На 7-е сутки в группе 1/2 ЛД₅₀ длительность созревания ЭО была сниженной, а в остальных группах несколько повысилась по отношению к концу введения ПХБ (28-е сутки). К 14-м суткам, как уже отмечалось ранее, в группах 1/2 и 1/40 ЛД₅₀ наблюдались максимальные значения показателя длительности созревания ЭО до 2,7±0,03 отн.ед. ($p>0,05$) и 5,57±0,14 отн.ед. ($p<0,05$, $p_1<0,05$) соответственно, что было выше контроля. В эти же сроки (14-е сутки) наибольшее повышение отмечалось и в группе 1/20 ЛД₅₀ до 1,14±0,36 отн.ед. ($p<0,05$), но не выше контрольных значений. На 21-е и 35-е сутки в группах 1/2 и 1/40 ЛД₅₀ длительность созревания ЭО незначительно отличалась от данных 7-х суток, а в группе 1/20 ЛД₅₀ на 21-е сутки составила 0,17±0,02 отн.ед. ($p<0,05$, $p_1<0,05$), оставаясь на этом уровне и на 28-е, и на 42-е сутки, несколько повышаясь на 35-е сутки до 0,39±0,04 отн.ед. ($p<0,05$, $p_1<0,05$). С 28-х суток в группе 1/2 ЛД₅₀ исследуемый функциональный показатель был повышенным до 1,7±0,07 отн.ед. ($p<0,05$, $p_1<0,05$) и незначительно изменялся до конца эксперимента (56-е сутки). На 42-е сутки длительность созревания ЭО увеличилась в группе 1/40 ЛД₅₀ почти до контрольных цифр, составив 2,17±0,03 отн.ед. ($p_1<0,05$), а в дальнейшем постепенно уменьшилась до 0,74±0,05 отн.ед. ($p<0,05$, $p_1<0,05$) к 56-м суткам, что было выше значений 28-х суток подострого периода. В группе 1/20 ЛД₅₀ данный показатель на 49-е сутки минимально снизился до 0,05±0,003 отн.ед. ($p<0,05$, $p_1<0,05$), а на 56-е сутки вновь повысился до 0,49±0,07 отн.ед. ($p<0,05$, $p_1<0,05$) по сравнению с 28-ми сутками введения ПХБ.

Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз (рис. 11) к 28-м суткам подострого периода был резко повышен в группах 1/20 и 1/40 ЛД₅₀, что составило 9,63±0,35 отн.ед. ($p<0,05$) и 9,3±1,01 отн.ед. ($p<0,05$) при контроле 0,37±0,01 отн.ед., а в группе 1/2 ЛД₅₀ не отличался от контрольных цифр.

Нужно отметить, что на 14-е сутки в группе 1/2 ЛД₅₀, на 42-е сутки в группе 1/40 ЛД₅₀ значения повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз

были идентичны контрольным данным, а в группе 1/40 ЛД₅₀ на 14-е сутки – минимальными ($0,1 \pm 0,0$ отн.ед., $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). В остальные сроки наблюдения в разных группах в разной степени отмечалось повышение данного показателя.

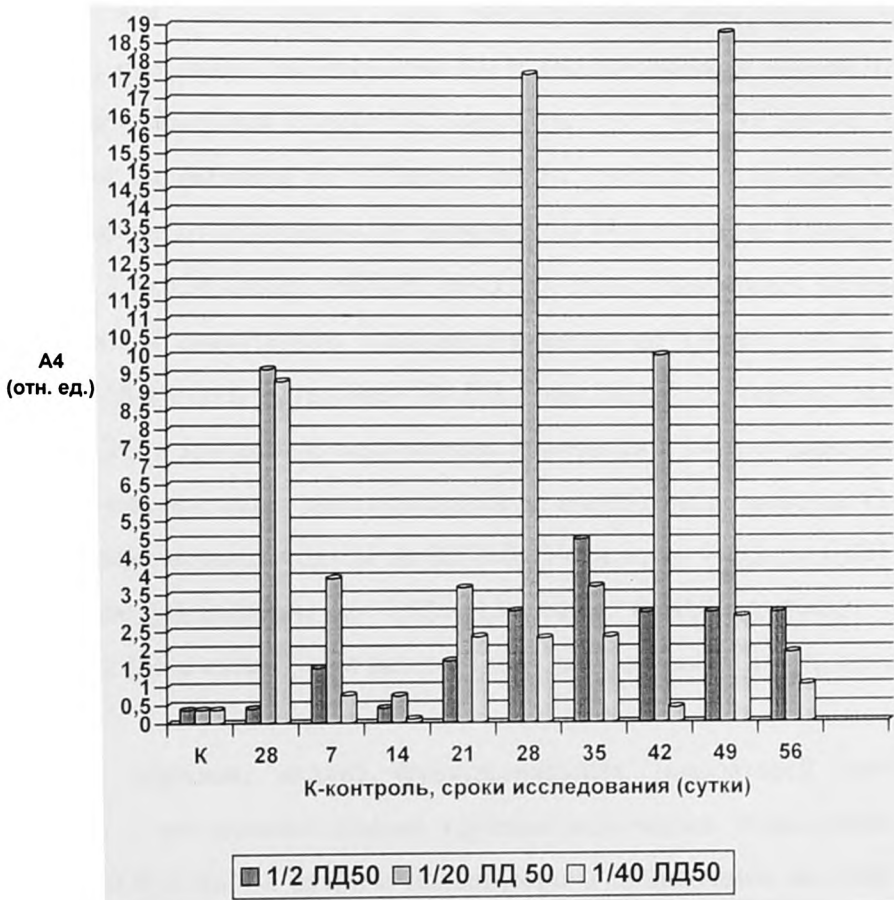


Рис. 11. Диаграмма распределения показателя повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз (А4) в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ.

Максимальными повышения были на 28-е, 42-е и 49-е сутки в группе 1/20 ЛД₅₀ до $17,7 \pm 0,43$ отн.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), до $10,02 \pm 2,55$ отн.ед. ($p < 0,05$) и $18,84 \pm 0,54$ отн.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно, что превышало значения 28-х суток подострого периода. На 7-е сутки в группе 1/2 ЛД₅₀ показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз увеличился до $1,5 \pm 0,0$ отн.ед.

($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) по сравнению с контролем, к 14-м суткам достиг контрольных значений, далее постепенно повысился до максимальных цифр к 35-м суткам, составив $4,99 \pm 0,28$ отн.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), в последующем вновь понизился до $2,99 \pm 0,003$ отн.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и не изменялся до конца эксперимента (56-е сутки), то есть наблюдались волнообразные изменения, что в целом характерно для всех групп при исследовании всех функциональных показателей, что видно по рисункам 8-11. На 7-е сутки в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ данный функциональный показатель увеличился до $3,93 \pm 1,88$ отн.ед. ($p_1 < 0,05$), на 14-е сутки уменьшился до $0,73 \pm 0,63$ отн.ед. ($p_1 < 0,05$), в дальнейшем вновь повысился почти до максимальных значений на 28-е сутки, на 35-е сутки резко снизился до $3,7 \pm 0,35$ отн.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), далее увеличился до максимума на 49-е сутки и значительно уменьшился вновь до $1,9 \pm 0,1$ отн.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) на 56-е сутки. В группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз минимально понизился к 14-м суткам, повысился с 21-х по 35-е сутки, далее вновь снизился до контрольных цифр на 42-е сутки, в дальнейшем отмечался подъем до $2,87 \pm 0,23$ отн.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) на 49-е сутки и снова уменьшение до $1,02 \pm 0,13$ отн.ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) к концу эксперимента (56-е сутки), еще раз подтверждая волнообразность изменений в ЭО.

Таким образом, анализ функциональных показателей эритропоза показал, что в экспериментальных группах отмечалось повышение общего количества КОЕ-э на 7-е сутки с последующим понижением на 14-е сутки и сохранением (за некоторым исключением – $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ 21-е и 42-е сутки, $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ 35-е сутки) значений ниже контроля в течение срока наблюдения; снижение показателя вовлечения КОЕ-э в дифференцировку к 14-м суткам, но с 21-х суток группы ведут себя по-разному: $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ – волнообразное повышение на 21-е и 35-е сутки, снижение на 28-е и 42-е сутки по отношению к контролю; $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ – максимальное значение на 21-е сутки, далее снижение до 35-х суток и на этом уровне, превышающим контроль, незначительные колебания до 56-х суток; $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ – повышение на 21-е и 56-е сутки, в

сравнении с контролем, в промежутке снижение на 42-е сутки. Показатель длительности созревания ЭО замедлялся в группе с наибольшей ($1/2$ ЛД₅₀) и наименьшей ($1/40$ ЛД₅₀) дозой введенного интоксиканта с 42-х суток, не превышая контрольные данные (лишь на 14-е сутки больше контроля), но снижался в группе $1/40$ ЛД₅₀ к концу эксперимента (56-е сутки), а в группе $1/20$ ЛД₅₀ оставался максимально низким в течение всего срока наблюдения. Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз, в основном, был выше контроля с максимальными значениями в группе $1/20$ ЛД₅₀.

То есть первоначальное ускорение темпа дифференцировки КОЕэ в проэритробласты сменяется дозозависимым ответом эритрона в период элиминации токсического агента. Прослеживаемая неравномерная регенерация эритроцитов в ЭО, даже после прекращения введения ПХБ, отражает глубокий повреждающий эффект интоксиканта на процессы эритропоэза в ЭО, сохраняя оттенки дисэритропоэза в ЭО (Гайсина А.Ф., 2002) и в отдаленные сроки после прекращения поступления интоксиканта в организм.

Глава 3.4. Оценка гемолитической резистентности эритроцитов в восстановительном периоде после окончания подострой интоксикации различными дозами полихлорированных бифенилов

Анализ изменений осмотической резистентности эритроцитов выявил, что в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ на 7-е сутки восстановительного периода после прекращения введения ПХБ (табл. 19) средноклеточная хрупкость эритроцитов (СКХ) оставалась на уровне $0,47 \pm 0,01$ ($p > 0,05$). В группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ осмотическая резистентность эритроцитов в эти же сроки (7-е сутки) снижалась до $0,58 \pm 0,01$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). На 7-е сутки эксперимента СКХ в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ составила $0,55 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) и до 28-х суток данный показатель сохранялся повышенным по отношению к 28-м суткам подострого периода ($0,48 \pm 0,01$). С 28-х суток восстановительного периода в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ осмотическая резистентность оставалась на уровне контроля вплоть до конца эксперимента (56-е сутки) с небольшим повышением резистентности на 35-е сутки опыта ($0,46 \pm 0,03$, $p > 0,05$). В группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ СКХ повышалась на 14-е и 28-е сутки по сравнению с контролем, составив $0,5 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) и $0,49 \pm 0,01$ соответственно. В остальные сроки показатель осмотической резистентности эритроцитов в данной группе приближался к контрольным данным. В группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ на 14-е и 21-е сутки СКХ понижалась (то есть резистентность эритроцитов повышалась) до $0,49 \pm 0,01$ ($p_1 < 0,05$) и $0,49 \pm 0,02$ соответственно по отношению к 28-м суткам подострого периода, хотя по сравнению с контролем осмотическая резистентность эритроцитов была ниже. В этой же группе в дальнейшем осмотическая резистентность эритроцитов вновь повышалась на 28-е, 42-е и 49-е сутки эксперимента до $0,46 \pm 0,01$ ($p_1 < 0,05$) по сравнению с данными конца подострого периода и контролем, а на 35-е и 56-е сутки – понижалась до $0,51 \pm 0,03$ и $0,51 \pm 0,02$ соответственно при контроле $0,48 \pm 0,01$.

Таким образом, наблюдалось снижение осмотической резистентности эритроцитов на 7-е, 14-е и 21-е сутки эксперимента в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$, на 14-е и 28-е сутки в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ в сравнении с контролем. В группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$

Динамика изменений среднеклеточной хрупкости эритроцитов (СКХ) в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки исследования (сутки) Группа	28 (подострый период)	7	14	21	28	35	42	49	56
Контроль n=30	0,48± 0,014								
1/2 ЛД ₅₀ n=5	0,48± 0,01 $p > 0,05$	0,55± 0,02 $p < 0,05$	0,50± 0,01 $p < 0,05$	0,52± 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,48± 0,01 $p > 0,05$	0,46± 0,03 $p > 0,05$	0,48± 0,03 $p > 0,05$	0,48± 0,01 $p > 0,05$	0,48± 0,01 $p > 0,05$
1/20 ЛД ₅₀ n=5	0,46± 0,01 $p > 0,05$	0,47± 0,01 $p > 0,05$	0,5± 0,01 $p_1 < 0,05$	0,47± 0,003 $p > 0,05$	0,49± 0,01 $p > 0,05$	0,46± 0,003 $p > 0,05$	0,47± 0,01 $p > 0,05$	0,45± 0,004 $p > 0,05$	0,48± 0,01 $p > 0,05$
1/40 ЛД ₅₀ n=5	0,54± 0,01 $p < 0,05$	0,58± 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,49± 0,01 $p_1 < 0,05$	0,49± 0,02 $p > 0,05$	0,46± 0,01 $p_1 < 0,05$	0,51± 0,03 $p > 0,05$	0,46± 0,01 $p_1 < 0,05$	0,46± 0,01 $p_1 < 0,05$	0,51± 0,02 $p > 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

осмотическая резистентность эритроцитов по отношению к контролю снизилась на 7-е, 14-е, 21-е, 35-е и 56-е сутки, а по сравнению с 28-ми сутками подострого периода - только на 7-е сутки.

С 28-х суток до конца эксперимента (56-е сутки) в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$, во все сроки (кроме 14-х и 28-х суток) в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ осмотическая резистентность эритроцитов оставалась на уровне контрольных данных.

В группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ до 56-х суток эксперимента (кроме 7-х суток) осмотическая резистентность эритроцитов оставалась выше значений, полученных к концу введения ПХБ, и повысилась на 28-е, 42-е и 49-е сутки по сравнению с контролем.

Стойкость эритроцитов к гемолитическому действию кислоты является одним из важных факторов, характеризующих состояние биологических мембран.

На рисунках 12, 13, 14 и 15 представлены данные индекса стойкости эритроцитов и диаграммы стойкости у крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в различных дозах. Индекс стойкости характеризует суммарную резистентность эритроцитов, в то время как диаграммы показывают их распределение по группам стойкости.

Индекс устойчивости эритроцитов (ИУ) к кислотному гемолитику в контрольной группе был условно принят за 1,0. Из рисунка 12 видно, что резистентность эритроцитов во всех экспериментальных группах в течение всего срока исследования оставалась достоверно ниже контроля. Исключением стала группа $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ на 14-е сутки, когда ИУ увеличился почти до уровня контрольных данных и составил $0,99 \pm 0,11$ (табл. 20).

В группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ ИУ изменялся волнообразно, с неуклонной тенденцией к снижению. Так, на 14-е сутки эксперимента он составил $0,92 \pm 0,0$ ($p < 0,05$) и $0,89 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), а на 7-е и 21-е сутки – $0,87 \pm 0,003$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $0,83 \pm 0,01$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно. При этом последний показатель (на 21-е сутки) был минимальным в данной группе. В последующие сроки с 28-х суток ИУ повысился до $0,91 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) по отношению к 28-м суткам

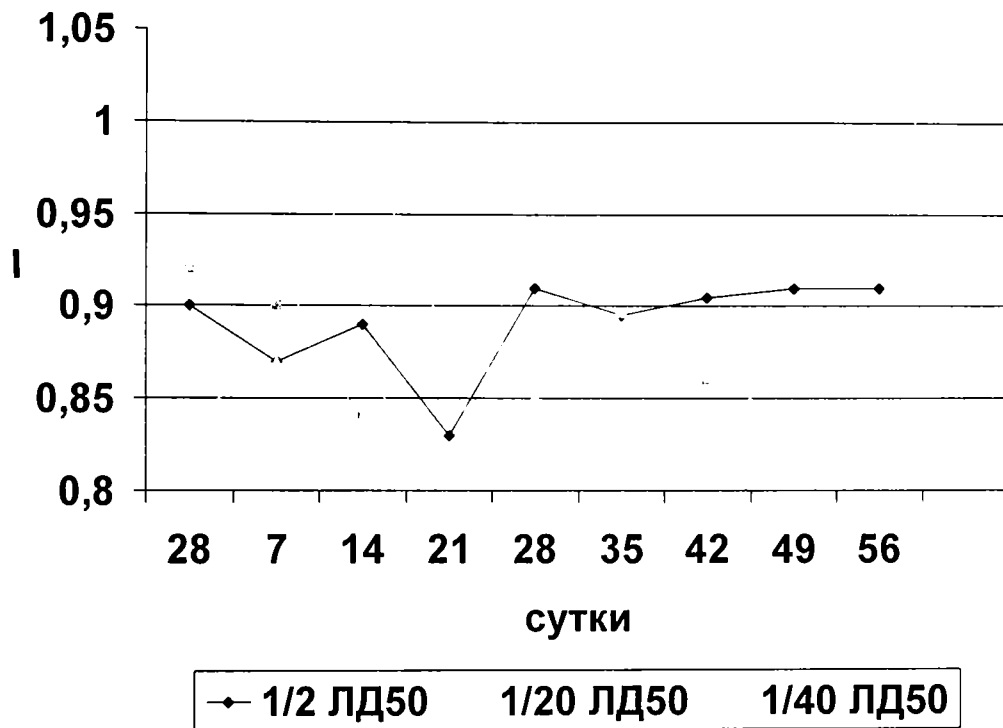


Рис. 12. Устойчивость эритроцитов к гемолитическому действию соляной кислоты у крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ.

Достоверное различие ($p < 0,05$) с биологическим контролем обозначено (*), с 28-ми сутками подострого периода (**). I – индекс устойчивости. $n = 5$ для каждого срока исследования.

подострого периода ($0,9 \pm 0,007$, $p < 0,05$) и держался на этом уровне до конца эксперимента (56-е сутки).

В группе 1/20 ЛД₅₀ с 7-х до 14-х суток ИУ понизился с $0,9 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) до $0,84 \pm 0,0$ ($p_1 < 0,05$) соответственно, при сравнении с 28-ми сутками подострого периода ($0,92 \pm 0,005$, $p < 0,05$). В дальнейшем данный показатель повысился, составив на 35-е сутки $0,9 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), в последующем же происходило снижение ИУ до $0,84 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) к 56-м суткам эксперимента.

В группе 1/40 ЛД₅₀ с 7-х суток наблюдалось повышение ИУ до максимального уровня к 14-м суткам ($0,99 \pm 0,11$, $p < 0,05$), с последующим

Динамика изменений индекса устойчивости эритроцитов (ИУ) в восстановительном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ ($M \pm m$, p , p_1).

Сроки исследования (сутки) Группа	28 (подострый период)	7	14	21	28	35	42	49	56
1/2 ЛД ₅₀ n=5	0,9± 0,01 p < 0,05	0,87± 0,003 p < 0,05 p ₁ < 0,05	0,89± 0,01 p < 0,05	0,83± 0,01 p < 0,05 p ₁ < 0,05	0,91± 0,02 p < 0,05	0,9± 0,005 p < 0,05	0,91±0,005 p < 0,05	0,91±0,0 p < 0,05	0,91±0,0 p < 0,05
1/20 ЛД ₅₀ n=5	0,92± 0,005 p < 0,05	0,9± 0,01 p < 0,05	0,84± 0,0 p < 0,05 p ₁ < 0,05	0,88±0,03 p < 0,05	0,86± 0,02 p < 0,05	0,9± 0,03 p < 0,05	0,86± 0,01 p < 0,05 p ₁ < 0,05	0,84± 0,01 p < 0,05 p ₁ < 0,05	0,84± 0,04 p < 0,05
1/40 ЛД ₅₀ n=5	0,84± 0,02 p < 0,05	0,87± 0,02 p < 0,05	0,99± 0,11 p < 0,05	0,88± 0,02 p < 0,05	0,85±0,003 p < 0,05	0,86± 0,003 p < 0,05	0,87± 0,01 p < 0,05	0,83± 0,03 p < 0,05	0,84± 0,032 p < 0,05

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n -количество животных в группе.

снижением к 28-м суткам до $0,85 \pm 0,003$ ($p < 0,05$), снижение не было ниже данных, полученных к концу подострого периода (28-е сутки). Повторное повышение показателя наблюдалось к 42-м суткам и достигло $0,87 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). В последующие сроки ИУ понизился до значений 28-х суток подострого периода, составив $0,84 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) на 56-е сутки опыта.

Диаграммы распределения эритроцитов по группам стойкости представлены на рисунках 13, 14 и 15. Их анализ показал, что во всех экспериментальных группах ко времени завершения введения ПХБ (28-е сутки) появилась группа низкостойких эритроцитов, причем наибольшее их количество отмечалось в группе $1/40$ ЛД₅₀, возросло количество пониженностойких эритроцитов в группах $1/2$ ЛД₅₀, $1/20$ ЛД₅₀ и $1/40$ ЛД₅₀ по сравнению с контролем в 6,8; 4,1 и 3,1 раза соответственно, количество среднестойких эритроцитов не изменилось в группе $1/2$ ЛД₅₀, увеличилось в 1,2 раза в группе животных, получавших $1/20$ ЛД₅₀ и уменьшилось в 1,1 раза в группе животных с $1/40$ ЛД₅₀ по отношению к контролю.

Исследовалась возможность присутствия высокостойких эритроцитов по данному методу, но они не были обнаружены.

В группе $1/2$ ЛД₅₀ (рис. 13) на 7-е сутки возросли низкостойкие эритроциты в 2,3 раза, а пониженностойкие эритроциты – в 4 раза по сравнению с 28-ми сутками подострого периода и в 27,2 раза в сравнении с контролем, причем отсутствовали среднестойкие эритроциты.

Распределение эритроцитов по группам стойкости на 14-е сутки в группе животных, получавших $1/2$ ЛД₅₀ значительно не отличалось от 28-х суток введения ПХБ. На 21-е сутки количество низкостойких эритроцитов в данной группе возросло до максимума в 3,5 раза по отношению к 28-м суткам подострого периода, ИУ же в данный срок был минимальным. Пониженностойкие эритроциты на 21-е сутки оставались на уровне 14-х суток, снизилось количество среднестойких эритроцитов в 1,5 раза в сравнении с контролем. На 28-е сутки появились повышенностойкие эритроциты, что составило в 2,7 раза больше, чем контрольные значения, несколько снизился

процент пониженностойких и низкостойких эритроцитов в 1,8 и 1,3 раза соответственно по сравнению с 28-ми сутками подострого периода, а процент

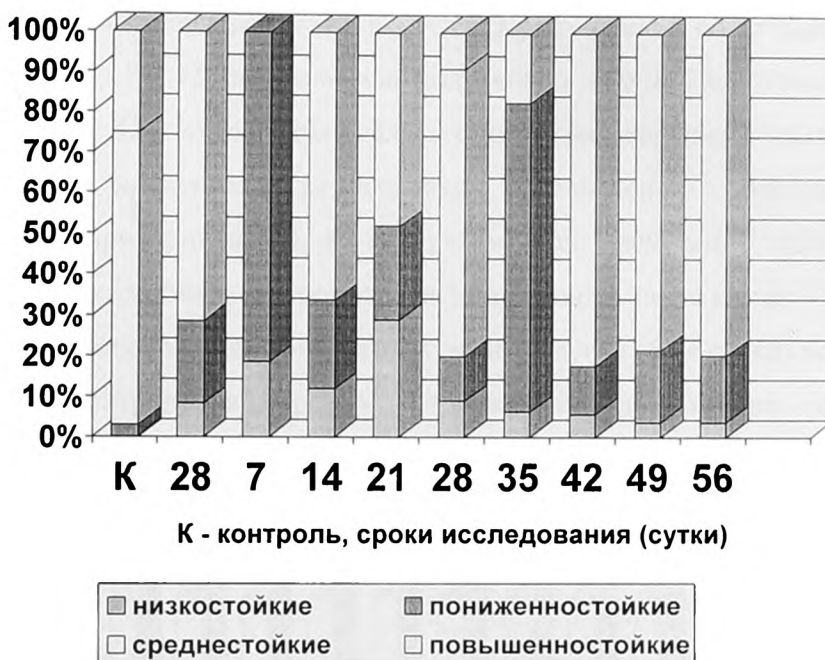


Рис. 13. Диаграмма распределения эритроцитов по группам стойкости у крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$.

среднестойких эритроцитов не изменился. Повышенностойкие эритроциты в данный срок и определяют повышение устойчивости эритроцитов, что видно на рисунке 20. На 35-е сутки возросло количество пониженностойких эритроцитов в 3,7 (25,5) по отношению к 28-м суткам введения ПХБ (контроль) и снизился процент среднестойких в 4,1 раза в сравнении с контрольными значениями. С 35-х суток уменьшилось количество низкостойких эритроцитов в 2,2 раза, пониженностойких – в 1,7 раза, увеличились среднестойкие в 1,1 раза по отношению к 28-м суткам введения ПХБ. До конца эксперимента (56-е сутки) данная тенденция сохранялась в группе животных, получавших $1/2 \text{ ЛД}_{50}$.

В группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ (рис. 14) на 7-е сутки повысились среднестойкие эритроциты в 1,2 раза, пониженностойкие в 2,1 раза, чем в контроле, хотя по отношению к 28-м суткам подострого периода количество пониженностойких

эритроцитов снизилось в 1,9 раза, а низкостойкие возросли в 3,3 раза. На 14-е и 49-е сутки распределение эритроцитов по стойкости было идентичным, с максимальным процентом низкостойких эритроцитов в 10,3 и 10,7 раза, с пониженностойкими эритроцитами в 1,9 и 2,3 раза выше и со среднестойкими эритроцитами в 1,7 и 1,2 раза ниже соответственно, чем на 28-е сутки введения ПХБ. С 21-х до 42-х суток наблюдалась однотипная картина с тенденцией к постепенному снижению среднестойких, повышению пониженно- и низкостойких эритроцитов к 42-м суткам при начальных повышенных значениях среднестойких эритроцитов и пониженных результатах – низко- и пониженностойких эритроцитов. К концу эксперимента (56-е сутки) количество низкостойких эритроцитов возросло в 7,4 раза, пониженностойких – в 1,9 раза, а количество среднестойких снизилось в 1,5 раза, в сравнении с 28-ми сутками

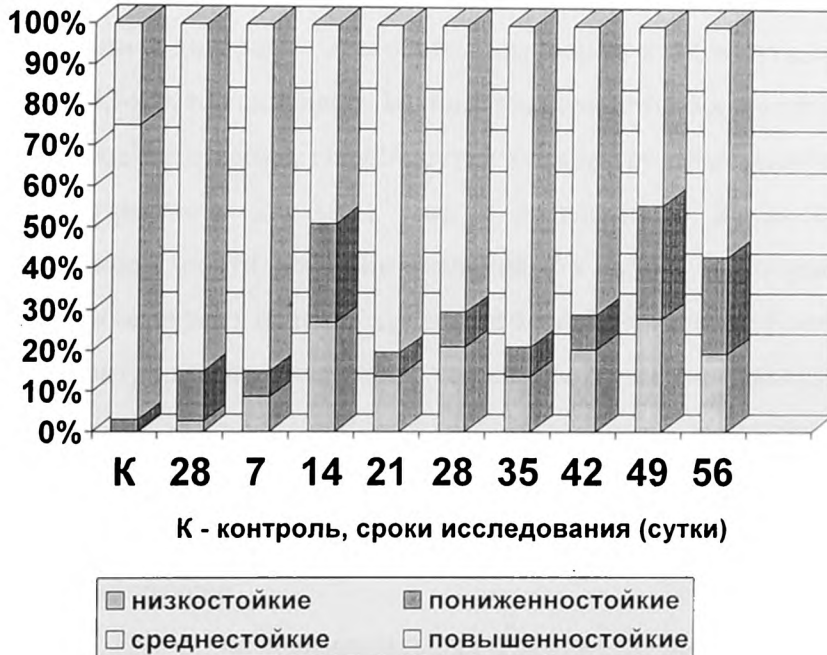


Рис. 14. Диаграмма распределения эритроцитов по группам стойкости у крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1,20 мг/кг.

подострого периода. Минимальные показатели ИУ эритроцитов в группе 1/20 ЛД₅₀ отмечались на 14-е, 49-е и 56-е сутки, то есть на момент преобладания низкостойких форм эритроцитов.

В группе 1/40 ЛД₅₀ (рис. 15) на 49-е и 56-е сутки наблюдалось наибольшее количество низкостойких эритроцитов в 1,2 и 1,13 раза больше, чем на 28-е сутки подострого периода. Устойчивость эритроцитов к кислотному гемолитику в группе животных, получавших 1/40 ЛД₅₀ в эти сроки была наименьшая, что можно наблюдать на рисунке 12. На 7-е сутки снизилось количество низкостойких эритроцитов в 1,5 раза, среднестойких – в 1,2 (1,4) раза, возросли пониженностойкие в 1,33 (10,5) раза по отношению к 28-м суткам подострого периода и контролю. К 14-м и 21-м суткам еще меньше (1,8 раза) стало низкостойких эритроцитов в обоих сроках, а количество пониженностойких эритроцитов было на уровне 28-х суток введения ПХБ. Процент среднестойких эритроцитов с 14-х до 42-х суток оставался близким к контролю, несколько снизившись к 42-м суткам в 1,13 раза. С 28-х до 42-х суток снизилось количество низкостойких эритроцитов в 10,3 и 2,1 раза соответственно. На 42-е сутки количество пониженностойких эритроцитов возросло в 2,6 (8,1) раза в сравнении с 28-ми сутками подострого периода, почти составив значения 7-х суток. В последующие сроки (49-е и 56-е сутки) исчезли среднестойкие эритроциты. Количество низкостойких эритроцитов увеличилось, тем самым определив максимальное снижение стойкости эритроцитов именно в данные сроки эксперимента (49-е и 56-е сутки). Пониженностойкие эритроциты возросли в 7,4 (23,3) и 7,5 (23,7) раза соответственно на 49-е и 56-е сутки по отношению к 28-м суткам введения ПХБ и контролю.

Снижение ИУ в экспериментальных группах в определенные сроки обусловлено, вероятно, глубоким поражением костного мозга ПХБ, в результате чего в периферической крови появляется большое количество низкостойких форм эритроцитов, что подтверждают диаграммы распределения эритроцитов по группам стойкости. Причем наименьшая доза интоксиканта

(1/40 ЛД₅₀) после завершения его введения, через длительный промежуток времени (два месяца) дает картину наибольшего снижения стойкости эритроцитов, что можно объяснить выраженным кумулятивным действием ПХБ, причем их кумулятивные эффекты возрастают с уменьшением доз, ежедневно вводимых в организм (Мышкин В.А., 2000; Савлуков А.И., 2000).



Рис. 15. Диаграмма распределения эритроцитов по группам стойкости у крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/40 ЛД₅₀.

Повышение ИУ в группе 1/2 ЛД₅₀ с 28-х суток до конца эксперимента (56-е сутки) в сравнении с 28-ми сутками подострого периода, возможно, обусловлено внутриклеточными адаптационно-компенсаторными перестройками в клетках эритроидного ряда (Щепанский В.О. с соавт., 1995), вновь производимых костным мозгом в восстановительном периоде после завершения подострого введения интоксиканта. Данное явление можно охарактеризовать как «структурный след долговременной адаптации» (Меерсон Ф.З., 1986) эритроцитов к повреждающему воздействию токсиканта.

Аналогичная ситуация наблюдалась и в работе Курбановой З.З. (2004) после завершения введения гербицида 2,4-ДА.

Анализ кислотных эритрограмм в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ показал (табл. 21), что на 28-е сутки подострого периода произошли изменения, указывающие на угнетение эритропоэза (контрольные значения указаны в скобках): сдвиг влево максимума эритрограммы наблюдался до $2,92 \pm 0,23$ мин. ($3,7 \pm 0,3$ мин.), сопровождающийся сужением интервала гемолиза до $2,07 \pm 0,25$ мин. ($2,3 \pm 0,26$ мин.), увеличение высоты максимума эритрограммы до $51,11 \pm 5,37$ % ($47,98 \pm 4,49$ %), а также укорочение среднего времени гемолиза до $2,47 \pm 0,14$ мин. ($p < 0,05$) при контроле $3,0 \pm 0,26$ мин. На 7-е сутки в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ отмечались укорочение среднего времени гемолиза до $2,1 \pm 0,12$ мин. ($p < 0,05$), сужение интервала стойкости до $1,63 \pm 0,16$ мин., сдвиг максимума эритрограммы влево до $2,58 \pm 0,15$ мин. ($p < 0,05$) и наибольшее значение высоты максимума составило $65,2 \pm 1,83$ % ($p < 0,05$), то есть наблюдалась картина резкого падения стойкости эритроцитов, что видно и по снижению ИУ, причем в крови в эти сроки находились только низко- и пониженностойкие эритроциты (рис. 12 и рис. 13).

В группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ с 14-х до 28-х суток постепенно увеличилось среднее время гемолиза максимальное значение приходилось на 28-е сутки, составив $3,74 \pm 0,26$ мин. ($p_1 < 0,05$), снизилась высота максимума до минимального показателя $29,95 \pm 2,61$ % ($p_1 < 0,05$) также на 28-е сутки, произошел сдвиг эритрограммы вправо в сравнении с 28-ми сутками подострого периода на 14-е и 21-е сутки, а по отношению еще и к контролю – на 28-е сутки. Ширина интервала гемолиза в указанные сроки увеличилась до $2,19 \pm 0,19$ мин. в сравнении с 28-ми сутками введения ПХБ ($2,07 \pm 0,25$ мин.) на 14-е сутки и в сравнении с контролем ($2,0 \pm 0,26$ мин.) на 21-е и 28-е сутки до $3,27 \pm 1,29$ мин. и $3,0 \pm 0,43$ мин.

То есть наблюдались признаки повышения стойкости эритроцитов, что видно и на рисунке 12. Однако вместе с этим на 21-е сутки в данной группе стойкость эритроцитов снизилась до минимума, видимо, за счет увеличения

Таблица 21

Характеристики кислотных эритрограмм у крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ ($M \pm m$, p , p_1).

Признаки Сроки (сутки)	Точка начала гемолиза (мин)	Точка окончания гемолиза (мин)	Ширина интервала стойкости (мин)	Среднее время гемолиза (мин)	Положение максимума (мин)	Высота максимума (%)	Число пиков
Контроль $n=30$	$2,0 \pm 0,22$	$4,0 \pm 0,31$	$2,0 \pm 0,26$	$3,0 \pm 0,26$	$3,7 \pm 0,3$	$47,98 \pm 4,49$	1
28 (подострый период) $n=5$	$1,43 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$3,5 \pm 0,22$ $p > 0,05$	$2,07 \pm 0,25$ $p > 0,05$	$2,47 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$2,92 \pm 0,23$ $p > 0,05$	$51,11 \pm 5,37$ $p > 0,05$	1
7 $n=5$	$1,25 \pm 0,17$ $p < 0,05$	$2,88 \pm 0,17$ $p < 0,05$	$1,63 \pm 0,16$ $p > 0,05$	$2,1 \pm 0,12$ $p < 0,05$	$2,58 \pm 0,15$ $p < 0,05$	$65,2 \pm 1,83$ $p < 0,05$	1
14 $n=5$	$2,14 \pm 0,18$ $p_1 < 0,05$	$4,33 \pm 0,09$ $p_1 < 0,05$	$2,19 \pm 0,19$ $p > 0,05$	$3,24 \pm 0,1$ $p_1 < 0,05$	$3,64 \pm 0,28$ $p > 0,05$	$45,9 \pm 6,3$ $p > 0,05$	1
21 $n=5$	$1,93 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$5,2 \pm 1,06$ $p > 0,05$	$3,27 \pm 1,29$ $p > 0,05$	$3,56 \pm 0,44$ $p_1 < 0,05$	$3,29 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$33,33 \pm 6,71$ $p > 0,05$	1
28 $n=5$	$2,25 \pm 0,44$ $p > 0,05$	$5,23 \pm 0,25$ $p_1 < 0,05$	$3,0 \pm 0,43$ $p > 0,05$	$3,74 \pm 0,26$ $p_1 < 0,05$	$4,18 \pm 0,16$ $p_1 < 0,05$	$29,95 \pm 2,61$ $p_1 < 0,05$	2
35 $n=5$	$1,17 \pm 0,17$ $p < 0,05$	$3,83 \pm 0,67$ $p > 0,05$	$2,66 \pm 0,6$ $p > 0,05$	$2,5 \pm 0,38$ $p > 0,05$	$2,83 \pm 0,6$ $p > 0,05$	$33,83 \pm 5,82$ $p > 0,05$	1
42 $n=5$	$2,25 \pm 0,25$ $p_1 < 0,05$	$5,0 \pm 0,0$ $p = 0,05$ $p_1 < 0,05$	$2,75 \pm 0,25$ $p > 0,05$	$3,63 \pm 0,13$ $p_1 < 0,05$	$3,62 \pm 0,13$ $p > 0,05$	$36,04 \pm 11,5$ $p > 0,05$	1
49 $n=5$	$2,5 \pm 0,0$ $p_1 < 0,05$	$5,0 \pm 0,0$ $p_1 < 0,05$	$2,5 \pm 0,0$ $p > 0,05$	$3,75 \pm 0,0$ $p_1 < 0,05$	$4,33 \pm 0,16$ $p_1 < 0,05$	$46,77 \pm 5,99$ $p > 0,05$	1
56 $n=5$	$2,3 \pm 1,77$ $p_1 < 0,05$	$5,0 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$	$2,7 \pm 0,22$ $p > 0,05$	$3,7 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$	$4,67 \pm 0,17$ $p_1 < 0,05$	$46,27 \pm 6,49$ $p > 0,05$	1

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

максимального количества низкостойких эритроцитов, что свидетельствует о прямом токсическом повреждении эритроцитов в кровеносном русле ПХБ.

Следует отметить, что на 28-е сутки в группе 1/2 ЛД₅₀ эритрограмма имела двухмаксимумный вид. Двухмаксимумность соответствует наличию двух групп эритроцитов с резко различными свойствами и появляется после глубоких нарушений состояния равновесия системы крови. В данном случае имело место угнетение эритропоэза при подострой интоксикации ПХБ, с последующей активизацией регенераторных процессов и образованием второго максимума на правом крыле эритрограммы молодыми эритроцитами, поступившими из костного мозга.

Интересное явление наблюдалось на 35-е сутки в группе животных с 1/2 ЛД₅₀, когда на общем фоне улучшения состояния периферической системы крови произошло снижение стойкости эритроцитов, причем при сдвиге максимума эритрограммы влево до $2,83 \pm 0,6$ мин. ширина интервала стойкости не уменьшилась, составив $2,66 \pm 0,6$ мин., по отношению и к 28-м суткам подострого периода ($2,92 \pm 0,23$ мин и $2,07 \pm 0,25$ мин.), и, тем более, к контролю ($3,7 \pm 0,3$ мин и $2,0 \pm 0,26$ мин.) соответственно. Данный факт свидетельствует о том, что эритропоэз не угнетается, но, выходя в сосудистое русло, эритроциты встречаются с токсическим агентом (ПХБ) и ускоренно теряют стойкость. Видимо, это является следствием “рецидива” интоксикации, связанный с липофильностью токсиканта и повторным его выходом из жировых депо организма (Наймушин А.А., 1997).

С 42-х суток до конца эксперимента (56-е сутки) в группе 1/2 ЛД₅₀ отмечались признаки повышения стойкости эритроцитов, вероятно, за счет постепенного устранения токсического воздействия на эритроциты и усиления регенераторных процессов в костном мозге. Итак, на 56-е сутки увеличились среднее время гемолиза до $3,7 \pm 0,05$ мин. ($p_1 < 0,05$), ширина интервала стойкости возросла до $2,7 \pm 0,22$ мин., снизилась высота максимума до $46,27 \pm 6,49$ %. произошел сдвиг максимума эритрограммы вправо до $4,67 \pm 0,17$ мин. ($p_1 < 0,05$) с

подъемом правого крыла эритрограммы в сравнении с 28-ми сутками подострого периода и с контролем.

В группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ и $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ к 28-м суткам подострого периода были получены аналогичные с предыдущими работами Гайсиной А.Ф. (2002) данные, указывающие на усиление регенераторных процессов в костном мозге. В группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ (табл. 22) на 28-е сутки подострого периода отмечались увеличение среднего времени гемолиза до $4,11 \pm 0,52$ мин., ширины интервала стойкости до $3,42 \pm 0,58$ мин., снижение высоты максимума эритрограммы до $34,47 \pm 6,08$ %, сдвиг положения максимума отмечался вправо до $4,57 \pm 0,34$ мин. при контроле $3,0 \pm 0,26$ мин., $2,0 \pm 0,26$ мин., $47,98 \pm 4,49$ % и $3,7 \pm 0,3$ мин. соответственно. До конца эксперимента (56-е сутки) в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ резистентность эритроцитов оставалась ниже по сравнению с 28-ми сутками подострого периода. На 7-е сутки в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ увеличились показатели среднего времени гемолиза эритроцитов до $3,8 \pm 0,2$ мин. ($3,0 \pm 0,26$ мин.), ширина интервала гемолиза составила $2,76 \pm 0,18$ мин. ($2,0 \pm 0,26$ мин.). Также произошел сдвиг положения максимума вправо до $4,75 \pm 0,17$ мин. ($p < 0,05$) ($3,7 \pm 0,3$ мин.) в сравнении с контролем. Полученные данные указывают на наличие регенераторных процессов в костном мозге экспериментальных животных в исследованные сроки.

К 14-м суткам в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ наблюдались сдвиг максимума эритрограммы влево до $3,0 \pm 0,4$ мин. ($p < 0,05$), укорочение среднего времени гемолиза до $3,01 \pm 0,23$ мин., причем интервал стойкости расширился до $2,3 \pm 0,43$ мин., а высота максимума эритрограммы снизилась до $41,14 \pm 11,84$ %. Данное явление, то есть расширение и уплощение эритрограммы со сдвигом влево, отражает дисрегуляцию эритропоэза, наличие неоднородного состава эритроцитов в сосудистом русле. На рисунке 12 видно, что, вместо ожидаемого понижения стойкости эритроцитов по данным кислотной эритрограммы, произошло, наоборот, ее повышение.

Таблица 22

Характеристики кислотных эритрограмм у крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/20 ЛД₅₀ ($M \pm m$, p , p_1).

Признаки	Точка начала гемолиза (мин)	Точка окончания гемолиза (мин)	Ширина интервала стойкости (мин)	Среднее время гемолиза (мин)	Положение максимума (мин)	Высота максимума (%)	Число пиков
Сроки (сутки)							
Контроль n=30	2,0±0,22	4,0±0,31	2,0±0,26	3,0±0,26	3,7±0,3	47,98± 4,49	1
28 (подострый период) n=5	2,4±0,38 $p > 0,05$	5,82±0,85 $p > 0,05$	3,42±0,58 $p > 0,05$	4,11±0,52 $p > 0,05$	4,57±0,34 $p > 0,05$	34,47±6,08 $p > 0,05$	1
7 n=5	2,42±0,27 $p > 0,05$	5,18±0,16 $p < 0,05$	2,76±0,18 $p > 0,05$	3,8±0,2 $p > 0,05$	4,75±0,17 $p < 0,05$	43,5±4,98 $p > 0,05$	1
14 n=5	1,86±0,24 $p > 0,05$	4,16±0,42 $p > 0,05$	2,3±0,43 $p > 0,05$	3,01±0,23 $p > 0,05$	3,0±0,4 $p_1 < 0,05$	41,14±11,84 $p > 0,05$	1
21 n=5	2,33±0,33 $p > 0,05$	4,55±0,22 $p > 0,05$	2,22±0,11 $p > 0,05$	3,44±0,27 $p > 0,05$	4,17±0,17 $p > 0,05$	53,03±6,01 $p > 0,05$	1
28 n=5	2,83±0,6 $p > 0,05$	4,75±0,59 $p > 0,05$	1,92±0,38 $p > 0,05$	3,79±0,42 $p > 0,05$	4,33±0,44 $p > 0,05$	44,97±10,16 $p > 0,05$	1
35 n=5	2,83±0,17 $p < 0,05$	4,89±0,11 $p > 0,05$	2,06±0,24 $p > 0,05$	3,86±0,07 $p > 0,05$	4,5±0,0 $p > 0,05$	57,33±1,59 $p_1 = 0,05$	1
42 n=5	2,5±0,2 $p > 0,05$	4,5±0,13 $p > 0,05$	2,0±0,22 $p > 0,05$	3,5±0,25 $p > 0,05$	3,87±0,47 $p > 0,05$	39,3±11,77 $p > 0,05$	1
49 n=5	2,0±0,0 $p > 0,05$	3,81±0,1 $p > 0,05$	1,81±0,1 $p > 0,05$	2,9±0,05 $p > 0,05$	3,5±0,0 $p > 0,05$	44,13±2,93 $p > 0,05$	1
56 n=5	2,0±0,0 $p > 0,05$	3,69±0,1 $p > 0,05$	1,69±0,1 $p > 0,05$	2,85±0,05 $p > 0,05$	3,33±0,17 $p_1 = 0,05$	51,23±10,39 $p > 0,05$	1

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

С 21-х до 42-х суток в группе 1/20 ЛД₅₀ отмечался сдвиг максимума эритрограммы вправо, увеличилось среднее время гемолиза эритроцитов, высота максимума снизилась на 28-е и 42-е сутки до $44,97 \pm 10,16$ % и до $39,3 \pm 11,77$ % и увеличилась на 21-е и 35-е сутки до $53,03 \pm 6,01$ % и до $57,33 \pm 1,59$ % ($p_1=0,05$) соответственно, с одновременным сужением интервала стойкости по отношению к контрольным данным.

На 49-е и 56-е сутки в данной же группе стойкость эритроцитов снизилась, на что указывали укорочение среднего времени гемолиза до $2,85 \pm 0,05$ мин., отмечалось уменьшение ширины интервала стойкости до $1,69 \pm 0,1$ мин., увеличение высоты максимума до $51,23 \pm 10,39$ % и сдвиг максимума эритрограммы влево до $3,33 \pm 0,17$ мин. ($p_1=0,05$) к концу эксперимента (56-е сутки). Необходимо отметить, что количество эритроцитов на 49-е и 56-е сутки оставалось на уровне контрольных значений, а абсолютное количество эритробластических островков постепенно снизилось к 56-м суткам до минимума, составив $167,8 \pm 24,75 \times 10^3$ / бедро ($p < 0,05$), при максимальном значении данного показателя на 42-е сутки ($304,4 \pm 28,04 \times 10^3$ / бедро, $p < 0,05$) (табл. 12). Возможно, такая картина истощения костного мозга в данные сроки объясняется угнетением эритропоэза с 49-х суток, так как происходит срыв адаптивно-компенсаторных реакций и развивается последний этап индивидуальной адаптации – этап истощения (Меерсон Ф.З., 1986).

В группе 1/40 ЛД₅₀ (табл. 23) к концу подострого периода, как сказано выше, наблюдались увеличение среднего времени гемолиза эритроцитов до $3,68 \pm 0,17$ мин., уменьшение высоты максимума до $43,27 \pm 2,27$ %, сдвиг положения максимума эритрограммы вправо до $4,33 \pm 0,33$ мин. при контроле $3,0 \pm 0,26$ мин., $47,98 \pm 4,49$ % и $3,7 \pm 0,3$ мин. соответственно, что свидетельствует об активации эритропоэза в костном мозге. На 7-е сутки количество эритроцитов в периферической крови достигло максимума, составив $7,3 \pm 0,44 \times 10^{12}$ /л при контроле $5,48 \pm 0,55 \times 10^{12}$ /л (табл. 4).

Таблица 23

Характеристики кислотных эритрограмм у крыс в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/40 ЛД₅₀ ($M \pm m$, p , p_1).

Признаки	Точка начала гемолиза (мин)	Точка окончания гемолиза (мин)	Ширина интервала стойкости (мин)	Среднее время гемолиза (мин)	Положение максимума (мин)	Высота максимума (%)	Число пиков
Сроки (сутки)							
Контроль n=30	2,0±0,22	4,0±0,31	2,0±0,26	3,0±0,26	3,7±0,3	47,98± 4,49	1
28 (подострый период) n=5	2,67±0,17 $p > 0,05$	4,69±0,19 $p > 0,05$	2,02±0,03 $p > 0,05$	3,68±0,17 $p > 0,05$	4,33±0,33 $p > 0,05$	43,27±2,27 $p > 0,05$	1
7 n=5	2,0±0,29 $p > 0,05$	3,75±0,05 $p_1 < 0,05$	1,75±0,27 $p > 0,05$	2,87±0,14 $p_1 < 0,05$	3,5±0,0 $p > 0,05$	52,17±4,68 $p > 0,05$	1
14 n=5	2,25±0,52 $p > 0,05$	4,61±0,49 $p > 0,05$	2,36±0,67 $p > 0,05$	3,43±0,33 $p > 0,05$	3,75±0,83 $p > 0,05$	43,5±13,55 $p > 0,05$	1
21 n=5	2,5±0,0 $p > 0,05$	4,77±0,17 $p > 0,05$	2,27±0,17 $p > 0,05$	3,63±0,09 $p > 0,05$	4,33±0,17 $p > 0,05$	47,88±4,5 $p > 0,05$	1
28 n=5	2,67±0,17 $p > 0,05$	4,89±0,05 $p > 0,05$	2,22±0,11 $p > 0,05$	3,78±0,1 $p > 0,05$	4,5±0,0 $p > 0,05$	48,97±2,52 $p > 0,05$	1
35 n=5	2,33±0,17 $p > 0,05$	4,78±0,2 $p > 0,05$	2,45±0,36 $p > 0,05$	3,56±0,03 $p > 0,05$	4,5±0,29 $p > 0,05$	46,7±6,79 $p > 0,05$	1
42 n=5	1,67±0,17 $p_1 < 0,05$	3,69±0,34 $p > 0,05$	2,02±0,36 $p > 0,05$	2,7±0,2 $p_1 < 0,05$	3,33±0,17 $p_1 = 0,05$	50,33±8,54 $p > 0,05$	1
49 n=5	1,83±0,17 $p_1 < 0,05$	3,36±0,14 $p_1 < 0,05$	1,53±0,27 $p > 0,05$	2,59±0,08 $p_1 < 0,05$	3,0±0,0 $p_1 < 0,05$	50,77±8,18 $p > 0,05$	1
56 n=5	1,83±0,17 $p_1 < 0,05$	3,36±0,07 $p_1 < 0,05$	1,53±0,17 $p_1 < 0,05$	2,59±0,1 $p_1 < 0,05$	3,0±0,0 $p_1 < 0,05$	49,27±7,2 $p > 0,05$	1

Примечание: p – рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 – рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; n – количество животных в группе.

К 7-м суткам в группе 1/40 ЛД₅₀ уменьшились показатели среднего времени гемолиза эритроцитов до $2,87 \pm 0,14$ мин. ($p_1 < 0,05$), ширина интервала стойкости до $1,75 \pm 0,27$ мин., увеличилась высота максимума эритрограммы до $52,17 \pm 4,68$ %, что имело наибольшее значение данного показателя в этой группе. Также отмечалось смещение положения максимума влево до $3,5 \pm 0,0$ мин. по отношению к контролю. Вышеперечисленные признаки свидетельствуют об угнетении эритропоэза в костном мозге.

С 14-х до 35-х суток в группе 1/40 ЛД₅₀ произошли изменения, характеризующие повышение активности регенераторных процессов и стойкости эритроцитов: увеличились показатели среднего времени гемолиза до $3,56 \pm 0,03$ мин., ширины интервала стойкости до $2,45 \pm 0,36$ мин., уменьшилась высота максимума до $46,7 \pm 6,79$ %, сместилось вправо положение максимума эритрограммы до $4,5 \pm 0,29$ мин. на 35-е сутки в сравнении с контрольными значениями. На 21-е и 35-е сутки отмечался подъем правого крыла эритрограммы, что также свидетельствует в пользу активации регенераторных процессов.

В группе крыс, получавших 1/40 ЛД₅₀ с 42-х до 56-х суток уменьшились показатели среднего времени гемолиза эритроцитов до $2,59 \pm 0,1$ мин. ($p_1 < 0,05$), ширины интервала стойкости до $1,53 \pm 0,17$ мин. ($p_1 < 0,05$), увеличилась высота максимума эритрограммы до $49,27 \pm 7,2$ %, сместилось положение максимума влево до $3,0 \pm 0,0$ мин. ($p_1 < 0,05$) по отношению к контролю. То есть наблюдалось снижение стойкости эритроцитов к концу эксперимента (56-е сутки) в данной группе.

Таким образом, после завершения введения ПХБ в различных дозах в восстановительном периоде эритрон неоднозначно реагировал на элиминацию токсических компонентов. Стойкость эритроцитов повышалась в группе с наибольшей дозой введенного интоксиканта уже через месяц после прекращения введения ПХБ, в то время как в группах с меньшей дозой ПХБ до конца эксперимента (через два месяца после окончания затравки животных) резистентность была низкой, причем наиболее выраженное снижение

стойкости эритроцитов отмечалось в группе с наименьшей дозой введенного интоксиканта. Возможно, полученные данные свидетельствуют о более высокой активности дезинтоксикационных процессов в организме при поступлении больших доз ПХБ, тогда как минимальные количества интоксиканта продолжают негативно воздействовать на организм в течение длительного периода даже после окончания введения ПХБ.

Глава 3.5. Исследование характера отложения железа в селезенке крыс в восстановительном периоде после окончания подострой интоксикации различными дозами полихлорированных бифенилов

Достоверным признаком усиления кроворазрушения эритроцитов в организме животных в экспериментальной гематологии является исследование отложения железа в клетках системы фагоцитирующих мононуклеаров (селезенки, печени, костного мозга и др.), где в ходе внутриклеточного гемолиза гемоглобин разрушается и в макрофаги освобождается железо, которое, не будучи немедленно использовано для синтеза, откладывается в цитоплазме макрофага в виде гемосидерина или ферритина. Поэтому нами была изучена функциональная активность макрофагов селезенки в ходе гистохимического исследования на выявление неорганического железа у животных в восстановительном периоде после прекращения воздействия различных доз ПХБ.

По нашим данным, в селезенке контрольной группы животных определялась слабая реакция на железо (+) (рис. 16). Мелкие гранулы железа выявлялись в цитоплазме макрофагов как результат эритрофагии, однако малое количество макрофагов с гемосидерином располагалось равномерно только в красной пульпе селезенки, тогда как в белой пульпе сидеробласты не определялись. Во всех случаях гемосидерин располагался в виде мелких гранул, редко встречались макрофаги с достаточно крупными гранулами железа.

В группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ на 28-е сутки после завершения поступления ПХБ количество сидеробластов несколько увеличилось по сравнению с контролем (рис.17). Макрофаги с гранулами железа располагались также равномерно по всей красной пульпе, белая пульпа оставалась интактной. При этом в препаратах обнаруживались распределенные по всей цитоплазме макрофаги с достаточно плотным расположением в них гранул железа. На 56-е сутки в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ в селезенке реакция на железо была также положительная и несколько интенсивнее (++), чем в предыдущие сроки (28-е сутки).

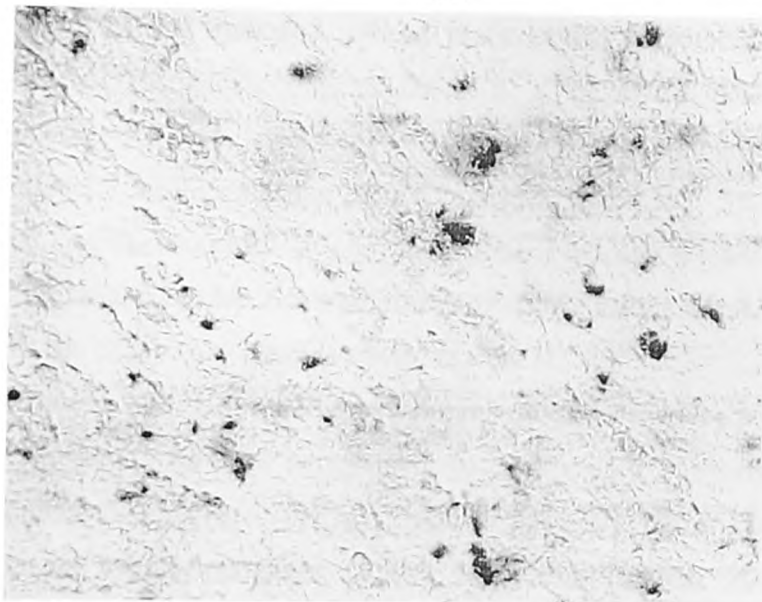


Рис. 16. Селезенка контрольной группы животных. Слабая реакция на железо в красной пульпе. Реакция Перлса. Микрофото. Ок.10, об.40.



Рис. 17. Реакция на железо в красной пульпе селезенки. 28-е сутки опыта, доза 1/2 ЛД₅₀. Реакция Перлса. Микрофото. Ок.10, об.40.

И в данном случае гранулы железа выявлялись в красной пульпе, однако отдельные сидеробласты определялись и в белой пульпе как в центре лимфатического узелка, так и по всему маргинальному синусу в виде узкой синей полоски по периферии белой пульпы (рис. 18). Заметим, что если макрофаг, расположенный в центре лимфатического узелка имел крупные гранулы железа, то сидеробласты, расположенные в зоне маргинального синуса в цитоплазме содержали мелкие гранулы железа.

В группе 1/20 ЛД₅₀ на 28-е сутки железо определялось в красной и белой пульпе селезенки, причем в центральном макрофаге лимфатического узелка обнаруживались крупные гранулы железа (рис. 19), тогда как сидеробласты, находящиеся в маргинальном синусе содержали мелкие гранулы, которые располагались равномерно по всей цитоплазме (++).

К концу эксперимента (56-е сутки) в группе 1/20 ЛД₅₀ интенсивность гистохимической реакции на железо возросла (++ и +++) по сравнению с предыдущими сроками опыта (28-е сутки). Сидеробласты распределялись равномерно по всей красной пульпе, отдельные макрофаги содержали крупные гранулы железа, когда в основной массе в цитоплазме сидеробластов отмечалось равномерное содержание мелких гранул железа. В белой пульпе также наблюдалась интенсивная реакция на железо. В лимфатических узелках сидеробласты занимали центральное положение (рис. 20), однако располагались на некотором расстоянии друг от друга с равномерным распределением гранул железа по всей цитоплазме клеток.

После прекращения введения ПХБ в дозе 1/40 ЛД₅₀ на 28-е сутки в селезенке наблюдалась интенсивная реакция на железо (++ и +++), причем основная масса сидеробластов концентрировалась в зоне красной пульпы (рис. 21). В то же время и в белой пульпе выявлялись клетки с положительной реакцией на железо в виде небольшого количества макрофагов в центральной части лимфатического узелка или диффузного их расположения в маргинальном синусе.

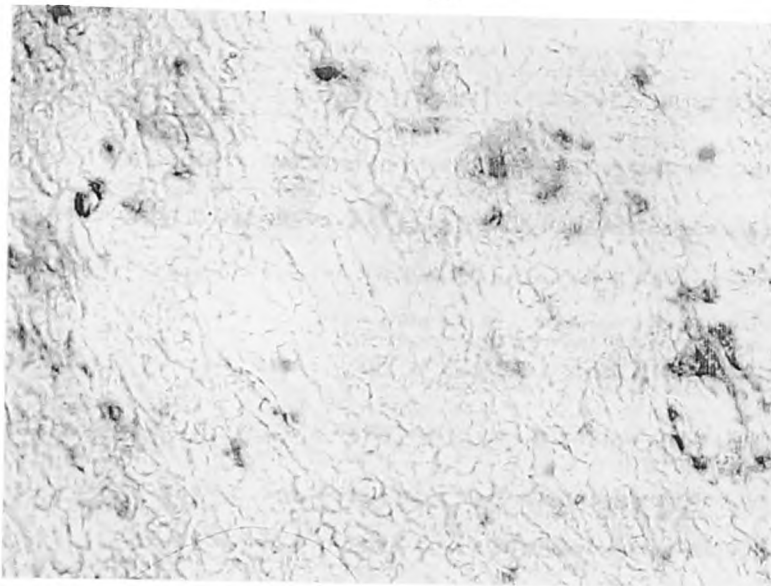


Рис. 18. Выраженная реакция на железо в маргинальном синусе белой пульпы селезенки. 56-е сутки опыта, доза $1/2$ ЛД₅₀. Реакция Перлса. Микрофото. Ок.10, об.40.

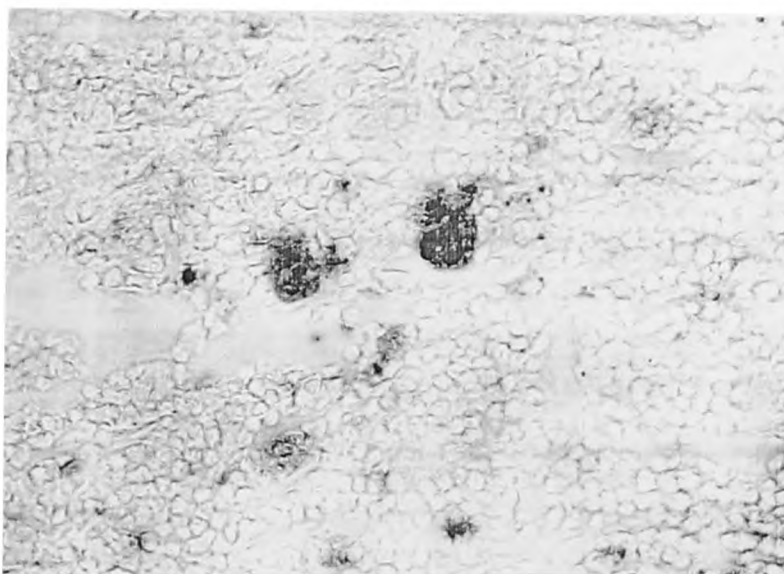


Рис. 19. Крупные гранулы железа в макрофагах селезенки. 28-е сутки опыта, доза $1/20$ ЛД₅₀. Реакция Перлса. Микрофото. Ок.10, об.40.

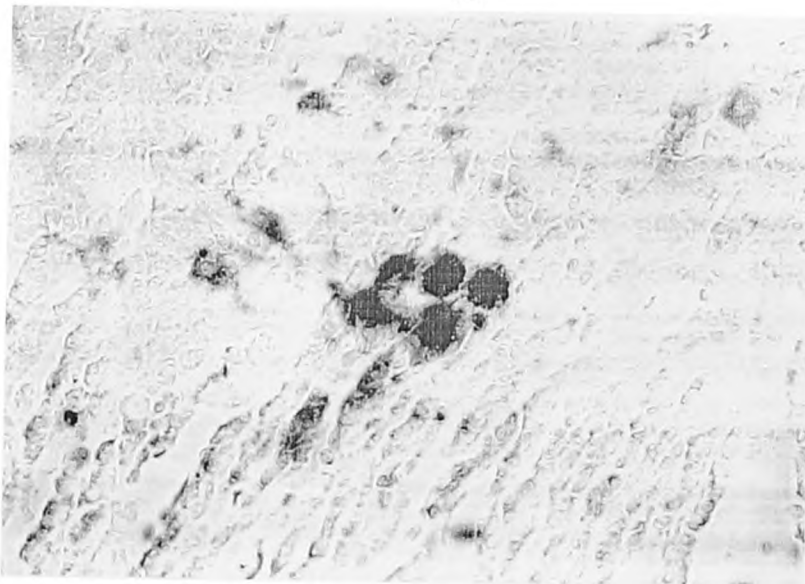


Рис. 20. Крупные гранулы железа в макрофагах белой пульпы селезенки. 56-е сутки опыта, доза $1/20$ ЛД₅₀. Реакция Перлса. Микрофото. Ок.10, об.40.



Рис. 21. Реакция на железо в красной пульпе селезенки. 28-е сутки опыта. доза $1/40$ ЛД₅₀. Реакция Перлса. Микрофото. Ок.10, об.40.



Рис. 22. Реакция на железо в зоне маргинального синуса белой пульпы селезенки. 56-е сутки опыта, доза 1/40 ЛД₅₀. Реакция Перлса. Микрофото. Ок.10, об.40.

На 56-е сутки эксперимента в группе 1/40 ЛД₅₀ отмечалась наиболее высокая, чем во все остальные сроки, реакция на железо в селезенке (+++). Гранулы железа распределялись в красной пульпе в цитоплазме макрофагов, а также в достаточном количестве и в маргинальном синусе (рис. 22), и в центральной части лимфатического узелка. В центральной части белой пульпы располагались отдельные клетки или несколько клеток в виде цепи, тогда как в маргинальном синусе сидеробласты были равномерно распределены и содержали мелкие гранулы железа.

Таким образом, проведенные нами исследования показывают усиление гистохимической реакции на железо в селезенке в отдаленные сроки опыта, то есть на 28-е и особенно на 56-е сутки, причем выраженность реакции возрастает с уменьшением дозы ПХБ и увеличением срока эксперимента, свидетельствуя о повышении утилизации поврежденных эритроцитов макрофагами селезенки к концу опыта (по истечении двух месяцев с момента завершения введения ПХБ). В целом, при таком длительном течении восстановительного периода с возрастанием качественно неполноценных

эритроцитов, что мы констатировали в главе 2, и возможным прямым токсическим действием ПХБ в период его элиминации, такое усиление эритродиереза является закономерным ответом эритрона после воздействия токсического агента и подтверждает один из моментов активации эритропоза (глава 3) продуктами распада эритроцитов, на что также может указывать накопление железа в селезенке в отдаленные сроки исследования (28-е и 56-е сутки).

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Воздействие экстремальных факторов на эритроцит (механическая, тепловая энергия, кровопотеря, воздействие чужеродных флогогенных агентов, канцерогенов, антигенная стимуляция, ультразвук, ускорения, гемическая и гипоксическая гипоксия и т.д.) ведет к активации эритропоэза и является стереотипной реакцией адаптации системы крови в ответ на действие стрессоров (Ершова Л.И., Горбунова Н.А., 2004). К стрессовым воздействиям относятся и эффекты ПХБ за счет их общего токсического действия, типичного для патогенеза любой «химической болезни» (Климов И.А., 1987) с развитием гипоксии и гибелью клетки.

Механизмами приспособления, которыми млекопитающие отвечают на уменьшение кислорода в тканях, являются гипервентиляция, увеличивающая насыщение кислородом артериальной крови, нарастание минутного объема крови, улучшение кровоснабжения тканей, благодаря усилению их васкуляризации, активация костным мозгом продукции эритроцитов, увеличивающих кислородную емкость крови. Изолированная клетка обладает сенсорным аппаратом, дифференцирующим градуальные изменения содержания кислорода в окружающей ее среде. Благодаря этому свойству в клетке формируются адекватные ответы различных функциональных систем на гипоксию (Лукьянова Л.Д., 2004).

Интенсивные исследования в области экспериментальной и клинической гематологии, проводимые в последние три десятилетия, позволили уточнить вопрос о стрессе эритропоэза, выдвинутый еще в 1975г. М. Бессисом и Д. Брикером. С позиций современных знаний стресс эритропоэза это пролиферативно-дифференцировочная реакция эритроидной линии клеток костного мозга, возникающая в ответ на сильный гипоксический раздражитель и резко усиливающая продукцию костным мозгом эритроцитов с характерными морфофункциональными перестройками, оптимизирующими снабжение тканей кислородом (Захаров Ю.М., 2004).

Схема процесса активации эритропоеза при гипоксии в организме представлена на рисунке 23. Реакция костного мозга возникает в ответ на резкое увеличение секреции в кровь эритропоэтина на фоне активации симпатических волокон в ткани костного мозга, повышенной концентрации катехоламинов, ряда простагландинов в крови, в почках и костном мозге, и других соединений, усиливающих как образование эритропоэтина в почках, так и его эффекты на эритропоэтинчувствительные клетки костного мозга.

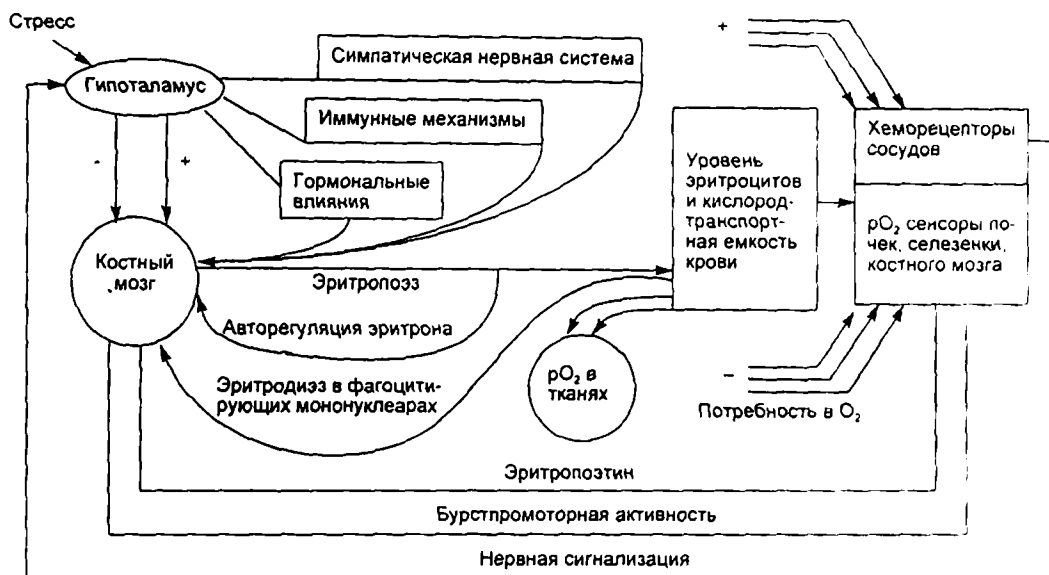


Рис. 23. Общая схема функциональной системы, поддерживающей оптимальный для метаболизма уровень эритроцитов и кислородтранспортной емкости крови в организме при эритропоэтическом стрессе (по К. В. Судакову и Ю. М. Захарову, 2002).

Результаты проведенной нами работы свидетельствуют о прямой зависимости проявлений последствий интоксикации и сроков восстановления от дозы поступившего в организм крыс ПХБ. После завершения введения ПХБ в наибольшей дозе ($1/2$ ЛД₅₀), улучшение общего состояния крыс наблюдалось сразу (с первой недели) и за относительно короткий промежуток времени (в течение 28-ми дней). В группе $1/20$ ЛД₅₀ признаки процессов восстановления в организме экспериментальных животных отмечались позже, лишь с 21-х суток опыта и продолжали волнообразно изменяться вплоть до конца эксперимента

(56-е сутки). В группе животных, подвергнутых воздействию наименьшей дозы ($1/40 \text{ ЛД}_{50}$), в восстановительном периоде происходило более длительное сохранение последствий интоксикации (в течение месяца), в дальнейшем наблюдалось постепенное увеличение массы тела животных с максимумом повышения к 56-м суткам опыта, что можно объяснить выраженным кумулятивным действием ПХБ, причем их кумулятивные эффекты возрастают с уменьшением доз, ежедневно вводимых в организм (Мышкин В.А., 2000; Савлуков А.И., 2000).

В периферической крови наблюдалось повышение количества эритроцитов к концу эксперимента во всех опытных группах, однако восстановление показателя эритроцитов в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ происходило уже с первой недели прекращения введения ПХБ (кроме 28-х суток), тогда как в группах с меньшей дозой интоксиканта этот процесс носил волнообразный характер, например, с редкими повышениями количества эритроцитов в группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ в течение всего срока исследования. Восстановления содержания гемоглобина в опытных группах не наблюдалось в течение всего эксперимента, кроме 7-х суток в группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$. В отношении показателя гематокрита не отмечалось превышения контрольных данных в течение всего эксперимента, кроме 7-х суток в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ и 21-х суток в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$, и незначительное отличие от контроля (уменьшение в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$, превышение в группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$) отмечалось в двух группах к концу опыта (56-е сутки).

По изменениям ЦП, ССЭ и СКЭ в опытных группах можно предположить:

- намеченную стабильную тенденцию к ликвидации имеющейся гипохромии эритроцитов к концу эксперимента (56-е сутки) в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$;
- увеличение нарастания гипохромных эритроцитов с 42-х суток в группе $1/20 \text{ ЛД}_{50}$, возможно, за счет либо недостаточного синтеза гемоглобина в эритроблестах костного мозга (Гайсина А.Ф.,

- 2002) при угнетении эритропоэза, либо о нарушении внутриклеточных компенсационных механизмов в эритроидных клетках при накоплении значительных количеств интоксиканта (Каюмова А.Ф., 1996; Мышкин В.А., 2000; Савлуков А.И., 2000);
- значительные колебания в системе эритрона в группе 1/40 ЛД₅₀ без восстановления сниженной гемоглобинизации к концу опыта (56-е сутки), возможно, вследствие, во-первых, кумулятивного эффекта, во-вторых, прооксидантного действия малых доз ксенобиотика, которые ведут к повышенной энергетической потребности и выраженной гипоксии (Каюмова А.Ф., 1996; Аглетдинов Э.Ф., 2000; Муфазалова Н.А., 2001).

Возможно, выявленное нами увеличение объема эритроцита является следствием изменения качества эритропоэза в сторону продукции макроцитов, а также выхода в сосудистое русло незрелых эритроцитов, что сопровождается усиленным эритропоэзом. Другим предполагаемым объяснением может быть прямое действие токсиканта за счет выхода значительного количества ПХБ или его метаболитов из депо организма (Курбанова З.З., 2004). Известно, что действие гемолитических факторов вызывает первоначально характерные изменения рельефа мембраны эритроцитов: из дискоцитов они превращаются в эхиноцит. Причиной этих изменений является уменьшение воспроизводства молекул АТФ в эритроците, нарушение работы K^+-Na^+-ATP -азы, накопление в эритроцитах ионов натрия и, как следствие, гидратация эритроцита (Bessis M., 1976). Если рассматривать с точки зрения стресса эритропоэза, то, вероятно, возрастает амплификация в эритроидной ткани и отмечается феномен «перескока» терминального деления, то есть преждевременного прекращения митотической активности клетки, когда эритробласт, не использовав свой митотический потенциал, останавливает синтез ДНК и дифференцируется до эритроцита. Время выхода ретикулоцитов из костного мозга укорачивается, вследствие чего возникает ретикулоцитоз, что отмечается в наших

исследованиях в группе с наибольшей дозой введенного ПХБ ($1/2 \text{ ЛД}_{50}$) с третьей недели эксперимента и сохраняется вплоть до конца эксперимента. Восстановление количества эритроцитов в периферической крови указывает на сохранность компенсаторных возможностей в ЭО костного мозга, вероятно, за счет либо более быстрой элиминации ПХБ из организма опытных животных в данной группе, либо ускоренного отсоединения ретикулоцитов из «короны» ЭО, ослаблением их связи с удерживающими их в костном мозге молекулами фибронектина, увеличением числа «отбитых» пор костно-мозговых синусов, а также ускорением «сборки» цитоскелета ретикулоцитов, что повышает их деформабельность и выход в кровь через поры синусоидов (Сторожок С.А. с соавт., 1997) под влиянием эритропоэтина.

Ретикулоцитопения в группах с меньшей дозой поступившего ПХБ, возможно, связана с образованием эритроцитов пониженной резистентности в результате неэффективного эритропоэза при экстремальных воздействиях, к каким относится и интоксикация организма ПХБ, причем возникающая гипоксия ведет к усилению катаболических процессов в организме, частным случаем которых является эритродиерез, в данном случае разрушение малостойких молодых «стрессорных» клеток (Ершова Л.И., Горбунова Н.А., 2004). Усиление эритродиереза является закономерным ответом эритрона после воздействия токсического агента и подтверждает один из моментов активации эритропоэза продуктами распада эритроцитов, на что также может указывать накопление железа в селезенке в отдаленные сроки исследования (28-е и 56-е сутки).

При гипоксии имеет место также усиленный внутрикостномозговой гемолиз эритрокариоцитов и их предшественников (Северин М.В. с соавт., 1993). Важнейшие роли в механизме разрушения эритроцитов отводятся активным формам кислорода, содержание которых увеличивается в крови при стрессовых воздействиях; усилению гемолитических свойств плазмы крови в результате нарастания в ней эритродиеретинов гемолитически

активных веществ, усиленно вырабатываемых при стрессе в тканях печени, скелетных мышцах, почек, селезенки; нарастанию в крови активирующих протеолиз олигопептидов, адсорбируемых мембранами эритроцитов – эти молекулы ускоряют старение и разрушение наименее стойких популяций эритроцитов (Козинец Г.И., Макарова В.П., 1997).

С другой стороны, ретикулоцитопению в группах 1/20 и 1/40 ЛД₅₀ на фоне повышенного содержания эритроцитов в периферической крови, можно объяснить ускоренным созреванием ретикулоцитов крыс после воздействия ПХБ, что подтверждают дополнительные исследования в нашей лаборатории (добавочный материал не был занесен). Время жизни эритроцитов крыс составляет 45-68 дней (Schalm O.W. et al., 1975), а скорость созревания ретикулоцитов этих животных (определённая с помощью культивирования крови *in vitro* и интерпретации кривых созревания) в среднем составляет 23,2 часа (Самардакова А.Г., Стржижовский А.Д., 1967; Самардакова А.Г., 1970), а при большой концентрации эритропоэтина, продукция которого увеличивается при стрессе эритропоэза, этот процесс значительно ускоряется (Захаров Ю.М., 1973).

В то же время во всех опытных группах к концу опыта (56-е сутки) остаются измененными качественные характеристики эритроцитов, образующихся в костном мозге (снижение содержания гемоглобина, цветового показателя, ССЭ, СКЭ и СОК), то есть продолжает сохраняться гипохромия эритроцитов периферической крови у крыс в группах 1/20 ЛД₅₀ и 1/40 ЛД₅₀, наряду с тенденцией к ликвидации имеющейся гипохромии эритроцитов в группе 1/2 ЛД₅₀. Данное явление может быть объяснено резким изменением показателей метаболизма железа - его транспорта и потребления костным мозгом при стрессе эритропоэза, когда регенерация эритроцитов сопровождается использованием для эритропоэза более трети резерва железа, поэтому в костном мозге возрастает величина и скорость утилизации Fe⁵⁹ ядерными эритроидными клетками для синтеза гемоглобина (Charlton R.W., Bothwell T.H., 1983).

Стойкость эритроцита является величиной, связанной с его физиологическим состоянием и возрастом. Распределение эритроцитов по стойкости представляет собой характеристику качественного состава красной крови, что актуально при любом экстремальном воздействии на эритроцит, особенно при стрессе эритропоэза. При этом роли физиологических факторов, влияющих на стойкость, распределяются следующим образом: начальное значение резистентности и, в некоторой степени, скорость ее падения задаются качеством эритропоэза; дальнейшее изменение определяется возрастом эритроцитов, а его скорость связана с химическими и физиологическими обстоятельствами, складывающимися вокруг эритроцитов в течение их жизни в сосудистом русле.

Стойкость эритроцитов - один из важных факторов, характеризующих состояние биологических мембран. Известно, что мембранотоксическое действие ПХБ обусловлено непосредственным проникновением липофильных компонентов токсиканта в гидрофобные составляющие структуры мембраны эритроцитов, что приводит к существенным изменениям ее физико-химических свойств, изменению микровязкости и пластичности (Башкатов С.А., Давлетов Э.Г. с соавт., 1998; Наймушин А.А., 1998). И как физиологический показатель данных нарушений состояния красной крови и степени вовлечения ее в патологический процесс нами были изучены осмотическая и кислотная резистентность эритроцитов при введении в организм различных доз ПХБ.

Стойкость эритроцитов как характеристика физиологического состояния крови позволила выявить несколько интересных моментов.

С началом восстановительного периода в течение 28-ми дней в группе с наибольшей дозой введенного интоксиканта ($1/2 \text{ ЛД}_{50}$) резистентность эритроцитов повысилась. С 42-х суток и до конца эксперимента (56-е сутки) отмечались признаки повышения стойкости эритроцитов, вероятно, за счет постепенного устранения токсического воздействия на эритроциты и усиления регенераторных процессов в костном мозге. Исключение составили:

- 1) 7-е сутки, когда наблюдалась картина резкого падения стойкости эритроцитов, что видно и по снижению индекса устойчивости эритроцитов, причем в крови в эти сроки находились только низко- и пониженностойкие эритроциты;
- 2) 21-е сутки, с признаками повышения стойкости эритроцитов, вместе с этим в данной группе стойкость эритроцитов снизилась до минимума, видимо, за счет увеличения максимального количества низкостойких эритроцитов, что свидетельствует о токсическом повреждении эритроцитов непосредственно в кровеносном русле;
- 3) 35-е сутки - на общем фоне улучшения состояния периферической системы крови произошло снижение стойкости эритроцитов, причем при сдвиге максимума эритрограммы влево ширина интервала стойкости не уменьшилась, это свидетельствует о том, что эритропоэз не угнетен, но, поступая из костного мозга в сосудистое русло, эритроциты встречаются с токсическим агентом и теряют свою стойкость, видимо, вследствие “рецидива” интоксикации, связанный с липофильностью токсиканта и повторным его выходом из жировых депо организма (Наймушин А.А., 1997).

В группе 1/20 ЛД₅₀ стойкость эритроцитов снизилась на 49-е и 56-е сутки, и, наоборот, повысилась на 7-е сутки. К 14-м суткам наблюдалось расширение и уплощение эритрограммы со сдвигом влево, что отражает дисрегуляцию эритропоэза и неоднородный состав эритроцитов в сосудистом русле. На рисунке 12 видно, что, вместо ожидаемого понижения стойкости эритроцитов по данным кислотной эритрограммы, произошло, наоборот, ее повышение. С 21-х до 42-х суток отмечалось волнообразное изменение стойкости эритроцитов – понижение на 21-е и 35-е сутки и, наоборот, повышение на 28-е и 42-е сутки эксперимента. Необходимо отметить, что количество эритроцитов на 49-е и 56-е сутки оставалось на уровне контрольных значений, а абсолютное

количество эритробластических островков постепенно снизилось к 56-м суткам до минимума, составив $167,8 \pm 24,75 \times 10^3$ / бедро ($p < 0,05$), при максимальном значении данного показателя на 42-е сутки ($304,4 \pm 28,04 \times 10^3$ / бедро, $p < 0,05$) (табл. 12). Возможно, такая картина истощения костного мозга в данные сроки объясняется угнетением эритропоэза с 49-х суток, так как в эти сроки происходит срыв адаптивно-компенсаторных реакций и развивается последний этап индивидуальной адаптации – этап истощения (Меерсон Ф.З., 1986).

В группе с наименьшей дозой введенного интоксиканта 1/40 ЛД₅₀ стойкость эритроцитов в течение всего срока эксперимента оставалась низкой, с незначительным повышением в течение 3-х недель (с 14-х до 35-х суток). При этом наименьшая доза интоксиканта (1/40 ЛД₅₀) после завершения его введения, через длительный промежуток времени (два месяца) дает картину наибольшего снижения стойкости эритроцитов, что можно объяснить выраженным кумулятивным действием ПХБ, причем их кумулятивные эффекты возрастают с уменьшением доз, ежедневно вводимых в организм (Мышкин В.А., 2000; Савлуков А.И., 2000), что отмечалось и при оценке общего состояния экспериментальных животных.

Изменения резистентности эритроцитов в эксперименте, возможно, связаны с дозозависимым характером влияния ПХБ на интенсивность процесса перекисного окисления липидов, при активации которого на мембранах эритроцитов происходит изменение липидных компонентов, определяющих стойкость эритроцитов к гемолизу (Лашнева Н.В. с соавт., 1989). При воздействии на организм животных ПХБ в дозе от 60 до 400 мг/кг, возможно, наблюдается увеличение объема микросомальных реакций, в которых задействован цитохром Р-450, что сопровождается повышением расхода НАДФ·Н₂ и, тем самым, усилением ПОЛ (Лашнева Н.В., 1986). При интоксикации животных более высокими дозами ПХБ продолжает повышаться содержание цитохрома Р-450, при этом отсутствуют необходимые условия для его функционирования, что ведет к прогрессивному снижению количества метаболизируемых ксенобиотиков и интенсивность ПОЛ замедляется

(Лашнева Н.В. с соавт., 1985). Тем не менее, имеются данные экспериментальных исследований (Муфазалова Н.А., 2001), свидетельствующие о прооксидантном действии длительно поступающих в организм малых доз ксенобиотика и о возможном антиоксидантном эффекте при однократном применении больших доз токсиканта.

С другой стороны, усиленная регенерация крови при стрессе эритропоэза сопровождается продукцией эритроцитов с повышенным содержанием в них активных сульфгидрильных групп, липопротеинового комплекса и пероксидазной активности (Гомзякова Н.В., Холостова З.Г., 1979). Адаптивное значение этих изменений состоит в том, что повышение уровня содержащих серу веществ (SH-веществ) в крови освобождает большее количество кислорода из того же количества гемоглобина, а повышенная пероксидазная активность снижает ПОЛ мембраны эритроцитов, повышает их устойчивость к гемолизу.

Для картины стресса эритропоэза характерно также явление эритродиереза (гемолиза), при котором образующиеся продукты распада эритроцитов активируют эритропоэз, ускоряя регенерацию красной крови (Ужанский Я.Г., 1968), причем таким свойством обладают продукты распада зрелых эритроцитов, продукты же разрушения ретикулоцитов, напротив, тормозят эритропоэз (Новиков Н.М., 1986). Этот факт примечателен тем, что хорошо согласуется с представлением о продуктах распада эритроцитов как физиологических стимуляторах эритропоэза, поскольку в физиологических условиях погибают именно старые эритроциты, а стимулирующее влияние на эритропоэз оказывают продукты их распада – микровезикулы из плазмолеммы (Сорокова В.И. с соавт., 1995). Это происходит как за счет усиления образования эритропоэтина в почках, так и благодаря активации биосинтетических и окислительных процессов в костном мозге. В наших исследованиях ретикулоцитопения в группах 1/20 и 1/40 ЛД₅₀, возможно, отражает именно качественную неполноценность вновь образуемых эритроцитов, наряду с глубокими нарушениями в самом костном мозге.

В костном мозге под влиянием эритропоэтина активируется пролиферация и дифференциация колониеобразующих клеток, проэритробластов и эритробластов, увеличивается количество уже коммитированных стволовых клеток – БОЕэ, КОЕэ, возрастает амплификация, одновременно в костном мозге резко увеличивается количество образующихся *de novo* и *de repeto* эритробластических островков (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002).

Анализ абсолютного количества ЭО в наших экспериментальных исследованиях показал, что различные дозы экотоксиканта ведут к развитию неоднотипных ответных реакций в центральном звене эритрона, что отмечено в предыдущих экспериментальных исследованиях с введением гербицида 2,4-ДА (Каюмова А.Ф., 1996; Курбанова З.З., 2004).

Снижение абсолютного количества эритробластических островков к концу подострого периода (28-е сутки) во всех экспериментальных группах, возможно, связано с ускоренным созреванием ЭО в костном мозге в подостром периоде и преждевременным выбросом ретикулоцитов в кровь, хотя ретикулоцитоз до $30,0 \pm 7,75$ ($p > 0,05$) в периферической крови наблюдался в эти сроки только в группе $1/20$ ЛД₅₀ при контроле $24,53 \pm 3,0$ (табл. 11), но показатель длительности созревания ЭО (АЗ) в группах $1/2$ и $1/40$ ЛД₅₀ приблизился к контрольным значениям ($2,2 \pm 0,03$ отн. ед.), составив $2,13 \pm 0,03$ отн. ед. ($p > 0,05$) в обеих группах (табл. 16 и 18).

После окончания введения ПХБ в дозе $1/2$ ЛД₅₀ на 7-е сутки произошло увеличение количества пролиферирующих классов ЭО (ЭО1, ЭО2, ЭОрек.) с одновременным снижением ЭОинв., что свидетельствует об активации эритропоэза за счет пролиферативных процессов в костном мозге. Усиление процессов новообразования эритроцитов обеспечивается и возрастанием вовлечения КОЕэ в дифференциацию, так как увеличилось содержание ЭО1 и ЭО рек. (хотя не превышал контрольных значений), причем вовлечение КОЕэ в дифференциацию произошло преимущественно за счет повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (показатель повторного вовлечения макрофагов в

эритропоэз в данной группе на 7-е сутки в 4,1 раза был выше контроля). Увеличение количества ЭО2 в этот период (в 8,6 раза выше контроля) отражает нарастание амплификации эритробластов. Отсутствие же синхронного прироста ЭО3 может быть объяснено ускорением их созревания и повторным вовлечением в реконструкцию (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002). На 21-е и 35-е сутки в группе 1/2 ЛД₅₀ также наблюдалась аналогичная активация процессов эритропоэза в костном мозге, хотя следует отметить:

- на 21-е сутки (как и на 7-е сутки) нет выраженного увеличения ЭОрек., однако показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз увеличивается (в 4,5 раза на 21-е сутки по сравнению с контролем); так как реконструкция эритропоэза в ЭО реализуется на основе взаимодействия КОЕэ с функционально активным макрофагом ЭО, то в данном случае можно допустить изменение комплементарности клеток в ЭО со зрелыми эритроидными элементами на фоне метаболической и структурной перестройки компонентов ЭО, вызванных воздействием ПХБ;
- на 21-е сутки пролиферативная активность ЭО костного мозга возрастает в основном, вероятно, за счет резкого снижения ЭО3 из-за ускоренного высвобождения созревающих клеток из «короны» островков, на что указывают снижение показателя длительности созревания эритробластов в ЭО (в 5,4 раза по сравнению с контролем) и увеличение количества ретикулоцитов в периферической крови (в 1,9 и 2,9 раза в сравнении с данными контроля и 28-х суток подострого периода соответственно);
- на 35-е сутки стимуляция эритропоэза с наибольшим увеличением ЭОрек. и максимальным ретикулоцитозом в крови (в 2,2 и 2,5 раза больше контроля соответственно), скорее всего, обусловлена развитием тканевой гипоксии вследствие “рецидива” интоксикации, о чем говорилось в главе 3.4, связанный с

липофильностью токсиканта и повторным его выходом из жировых депо организма (Наймушин А.А., 1997).

Обращает на себя внимание тот факт, что с 7-х по 14-е сутки в группе 1/2 ЛД50 происходит постепенное снижение количества пролиферирующих классов ЭО (ЭО1, ЭО2, ЭОрек.) с возрастанием ЭОЗ и ЭОинв., наблюдается тенденция к снижению показателей интенсивности вовлечения КОЕэ в дифференциацию в ЭО, повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз и увеличение показателя длительности созревания эритробластов в ЭО. Все эти данные свидетельствуют о замедлении амплификации эритробластов в «короне» ЭО к началу третьей недели после окончания введения ПХБ и смещении баланса процессов пролиферации и созревания в пользу последнего в указанные сроки наблюдения.

С 28-х по 56-е сутки эксперимента (за исключением 35-х суток) в группе 1/2 ЛД50 значительно повысилось содержание ЭОЗ при одновременном снижении количества ЭОинв. В данной группе отмечается заторможенность реконструкции и последующего перехода ЭОрек. в ЭОинв., что, видимо, связано со снижением инволюцирующей способности эритробластических островков и увеличением высвобождения ретикулоцитов, что подтверждает ретикулоцитоз в периферической крови. К концу эксперимента (56-е сутки) активность ЭОрек. повысилась по сравнению с 28-ми сутками подострого периода (в 2,9 раза), хотя не достигла контрольного уровня. В то же время в ЭОЗ мы отмечали молодые формы эритроидных клеток (проэритробласты, базофильные нормобласты), что указывает на формирование ЭОрек. на уровне ЭОЗ. Вероятно, этим обстоятельством может быть объяснен высокий уровень эритропоэза. Учитывая вышесказанное, а также достаточно высокий уровень повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз в эти сроки (в 8,1 раза по сравнению с контролем), можно предположить, что эритропоэз в ЭО в эти сроки приобретает черты компенсационного эритропоэза, при котором возможна дифференциация КОЕэ в «короне» ЭОЗ.

В группе 1/20 ЛД₅₀ в течение всего эксперимента наблюдалась наиболее выраженная активность пролиферативных процессов за счет:

- возрастания количества пролиферирующих классов ЭО (ЭО1, ЭО2 и ЭОрек.) и снижения ЭОинв.;
- увеличения дифференциации КОЕэ в проэритробласты с формированием новых ЭО, о чем свидетельствует повышенное содержание ЭО1 почти во все исследуемые сроки (лишь на 7-е сутки количество ЭО1 незначительно превышало, а на 56-е сутки было на уровне контроля), особенно 21-е, 28-е, 35-е сутки в 12,7; 11,2 и 11,4 раза соответственно выше контрольных значений ЭО1; в остальные сроки (7-е, 42-е, 49-е, 56-е сутки) увеличение содержания и ЭОрек. (кроме 14-х суток);
- возрастания вовлечения КОЕэ в дифференциацию дополнительно из-за повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз во все сроки, кроме 7-х суток, значительно превышал контрольные данные, особенно на 28-е, 42-е и 49-е сутки в 47,8; 27,1 и 50,9 раза соответственно);
- ускорения процессов созревания в ЭО (показатель длительности созревания ЭО был значительно ниже контроля в течение всего эксперимента), причем ретикулоцитопения наблюдалась во все сроки исследования (кроме 14-х и 28-х суток), что, наряду с ускорением созревания ретикулоцитов, возможно, связано либо с торможением высвобождения зрелых эритроидных клеток из «короны» островков из-за нарушения комплементарности между ретикулоцитами и плазматической мембраной макрофагов, либо повреждением и гибелью ретикулоцитов ЭО до выхода в периферическую кровь (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002).

В то же время в группе 1/20 ЛД₅₀ с 21-х до 35-х суток наблюдалось торможение созревания ЭО3 в ЭОинв., что доказывается отсутствием

одновременного увеличения ЭОинв. при последовательном увеличении ЭОЗ и тенденцией к повышению показателя длительности созревания ЭО в указанные сроки. В данной же группе с 42-х до 56-х суток эксперимента отмечалось постепенное снижение количества ЭО1, ЭО2, ЭОЗ. Синхронность понижения пулов ЭО 1-3 классов показывает сниженную амплификацию эритробластов в их «короне» к концу опыта. Если учесть, что на 42-е сутки отмечалось максимальное количество ЭО2, следовательно, был пик нарастания волны амплификации, дальнейшая же картина его спада к 56-м суткам с предшествовавшими вышеперечисленными признаками активности пролиферативных процессов в группе 1/20 ЛД₅₀ наряду со сниженным поступлением ретикулоцитов в кровь, наводит на мысль либо о возможном угнетении эритропоэза к концу эксперимента (56-е сутки) в результате срыва адаптивно-компенсаторных реакций с истощением костномозговых резервов (Меерсон Ф.З., 1986), либо о механизме ограничения эритропоэза в ЭО с включением замедленного высвобождения из «короны» ретикулоцитов (Захаров Ю.М., Медяник Б.В., 1994).

В группе 1/40 ЛД₅₀ на 7-е сутки вовлечение КОЕэ в дифференциацию обеспечивалось повышением ассоциации КОЕэ в проэритробласты, о чем свидетельствует максимальное увеличение содержания ЭО1 в 9,6 раза в сравнении с контролем. Нарастание пролиферативных процессов в ЭО, вероятно, является причиной появления ретикулоцитоза в эти сроки. С 7-х до 14-х суток произошло синхронное снижение пролиферирующих классов ЭО - ЭО1, ЭО2, ЭОрек. в 10,5; 6,1 и 2,8 раза; увеличение ЭОЗ и ЭОинв. в 1,4 и 2,7 раза соответственно на 14-е сутки по сравнению с 7-ми сутками наблюдения. Перераспределение пулов пролиферирующих и созревающих классов ЭО в пользу последних отразилось в снижении показателей вовлечения КОЕэ в дифференциацию в ЭО (в 5,4 и 2,9 раза), повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз (в 7,5 и 3,7 раза) и максимальном увеличении показателя длительности созревания ЭО (в 12,1 и 2,5 раза) к 14-м суткам по отношению к предыдущим данным (7-е сутки) и к контролю соответственно.

То есть на 14-е сутки наблюдалось резкое замедление амплификации в ЭО и активация процессов созревания. Интересна картина периферической крови именно в эти сроки (табл. 4-11), когда наблюдались минимальное снижение показателей гемоглобина в 1,4 раза, гематокрита в 1,2 раза, ЦП в 1,5 раза, ССЭ в 1,5 раза, СКЭ в 1,2 раза, уменьшение СОК в 1,3 раза и количества ретикулоцитов в 2,0 раза по сравнению с контролем, причем эритропении как таковой не отмечалось, видимо за счет максимального выброса их из костного мозга в предыдущие сроки наблюдения (7-е сутки).

В дальнейшем, на 21-е и 35-е сутки, в данной группе вновь повысилось количество пролиферирующих и, наоборот, снизилось содержание созревающих ЭО. В указанные сроки (21-е и 35-е сутки) увеличился показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз в 10,0 раза, снизился показатель длительности созревания ЭО в 12,9 и 5,6 раза соответственно в сравнении с контролем. Все это свидетельствует об активации процессов новообразования эритроцитов.

На 42-е и 49-е сутки в группе 1/40 ЛД₅₀ наблюдалось уменьшение и ЭО1 в 1,4 раза, ЭО2 в 2,8 и 2,1 раза соответственно, чем в контроле, что указывает на синхронное уменьшение волны амплификации в ЭО с пролиферирующей эритроидной «короней». Однако к 49-м суткам произошло увеличение числа ЭОрек. (в 2,6 раза), одновременно увеличились показатели вовлечения КОЕэ в дифференциацию в ЭО (в 2,2 раза) и повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз (в 7,2 раза) по сравнению с 42-ми сутками. Субстратом для образования ЭОрек., вероятно, являются ЭОинв., численность которых уменьшалась (в 2,7 раза, чем на 42-е сутки) синхронно росту количества ЭОрек. В то же время увеличилось число ЭО3 (в 1,1 раза, чем на 42-е сутки) без роста количества ЭО1 и ЭО2, в связи с чем можно сделать предположение, что увеличение ЭО3 связано с их образованием из числа ЭОрек. Повышение количества ЭОинв. (в 2,3 раза) к 56-м суткам эксперимента с одновременным падением количества ЭО3 (в 2,4 раза) по сравнению с 49-ми сутками завершило волну амплификации, которая началась с взаимодействия КОЕэ с

ЭОинв.: ЭОинв.→ ЭОрек.→ ЭОЗ (Захаров Ю.М., Медяник Б.В., 1994). К этому же времени возрос показатель вовлечения КОЕэ в дифференциацию в ЭО (в 1,7 раза) и количество ЭО1 (в 8,5 раза) по отношению к контролю. То есть новые волны ускоренного деления и дифференциации эритробластов возникли и в «короне» ЭО1, содержащих впервые вовлекаемые в эритропоз макрофаги.

В целом, в данной группе (1/40 ЛД₅₀) в течение эксперимента, особенно в последние три недели, прослеживается роль активации эритропоза, вероятно, обусловленная продуктами разрушения эритроцитов, когда может наблюдаться чередование всплесков активности процессов пролиферации и процессов дифференциации и созревания эритроидных клеток островков в больших объемах, чем в физиологических условиях, а также прирост числа островков пролиферирующих классов, в основном, за счет реконструкции эритропоза в ЭОинв. в зависимости от дозы активатора эритропоза, например, эритропозина, добавляемого к культуре ЭО (Тишевская Н.В. с соавт., 2003). Известно, что введение эритропозина животным *in vivo* с посттрансфузионной полицитемией сопровождается повышенным формированием ЭО *de novo* и на основе реконструкции эритропоза в инволюцирующих островках, активацией деления эритробластов, приводящей к резкому увеличению ЭО2 и ЭО3, усилению синтеза ДНК в эритроидных клетках «короны» ЭО, увеличением их числа в островках, ускоренным созреванием эритроидных клеток в ретикулоциты и выходом последних в кровь (Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., 2002).

Так как в результате воздействия ПХБ наблюдается подавление глюконеогенеза и развитие прогрессирующей гипоксемии (Мышкин В.А., 2000), в нашем случае, предполагаемая эритропозтиновая стимуляция эритропоза в группе 1/40 ЛД₅₀, возможно, связана и с кислородрегулируемой экспрессией субъединицы α гипоксией индуцированного фактора-1 (ГИФ-1), контролирующей ген эритропозина. При этом вторая субъединица – ГИФ-1 β – арилгидрокарбонатный ядерный транслокатор вовлечен в ответ клетки не только на гипоксию, но и на ксенобиотики, так как необходим для реализации

сигнала с диоксинового Ah-рецептора (Michiels C., 2004). Экспрессия ГИФ-1 приводит к активации отвечающих на гипоксию элементов участка «спираль-петля-спираль» последовательностей ДНК, приводящих к активации транскрипции и-РНК и синтезу пептидов, повышающих устойчивость клетки и ткани к гипоксии (Захаров Ю.М., 2005).

Первоначальное ускорение темпа дифференцировки КОЕэ в проэритробласты сменяется дозозависимым ответом эритрона в период элиминации токсического агента. Прослеживаемая неравномерная регенерация эритроцитов в ЭО, даже после прекращения введения ПХБ, отражает глубокий повреждающий эффект интоксиканта на процессы эритропоэза в ЭО, что, по мнению некоторых авторов, имеет признаки дисэритропоэза в ЭО (Гайсина А.Ф., 2004).

В целом, в течение достаточно длительного времени (двух месяцев) после прекращения введения ПХБ в организм экспериментальных животных, продолжает наблюдаться картина воздействия интоксиканта, что в первую очередь отражает система крови и возникает явление стресса эритропоэза с характерной реакцией эритроидной линии клеток костного мозга в ответ на сильный гипоксический раздражитель, каким является ПХБ, а также, вероятно, продукты разрушения эритроцитов в ходе эритродиереза, индуцированного ПХБ. Как выяснилось, в восстановительном периоде эритрон неоднозначно реагирует на элиминацию введенного токсического агента в зависимости от первоначальной дозы, подтверждая отмеченные неоднотипные дозозависимые ответные реакции в центральном звене эритрона в предыдущих экспериментальных исследованиях с введением гербицида 2,4-Д и 2,4-ДА (Каюмова А.Ф., 1996; Курбанова З.З., 2004). Согласно вышеизложенным данным, в группе с наибольшей дозой введенного интоксиканта ($1/2 \text{ ЛД}_{50}$) наблюдается типичная реакция сохраняющегося стресса эритропоэза, в результате которого практически сразу после прекращения введения ПХБ в течение месяца идет интенсивная перестройка в системе красной крови, а в последующие сроки до конца эксперимента (56-е сутки) сохраняющийся

компенсационный эритропоэз приводит к восстановлению количества эритроцитов, повышению их резистентности к гемолитикам, обнаруживается тенденция к ликвидации имеющейся гипохромии эритроцитов.

В группе $1/20$ LD_{50} первоначальная наибольшая активность пролиферативных процессов сменяется к концу опыта (56-е сутки) угнетением созревания ЭО2 в ЭО3 и ЭОинв., возможно, в связи с нарушением обмена железа, на что указывает, в частности, увеличение нарастания содержания гипохромных эритроцитов в крови крыс с 42-х суток.

В группе с наименьшей дозой введенного интоксиканта ($1/40$ LD_{50}) наблюдаются значительные колебания в системе эритрона индексов красной крови без восстановления сниженной гемоглобинизации, наибольшее снижение стойкости эритроцитов к концу опыта (56-е сутки), ретикулоцитопения, что свидетельствует о выраженном кумулятивном действии ПХБ, возрастающим с уменьшением доз, ежедневно вводимых в организм (Мышкин В.А., 2000; Савлуков А.И., 2000). Прооксидантное действие малых доз ксенобиотика, ведущее к повышенной энергетической потребности клетки (Аглетдинов Э.Ф., 2000; Муфазалова Н.А., 2001) в результате воздействия ПХБ, позволяют предположить наличие наиболее сильного гипоксического раздражителя в виде интоксиканта в наименьшей дозе ($1/40$ LD_{50}) с развитием выраженного стресса эритропоэза. Однако, как видно по результатам наших исследований, восстановления нарушений, произошедших в эритроне в подостром периоде, в дальнейшем после прекращения введения ПХБ не происходит, даже наблюдается еще большее ухудшение состояния системы крови. В то же время в данной группе в картине костного мозга в течение эксперимента, особенно в последние три недели опыта, прослеживается выраженная стимуляция эритропоэза, которая, возможно, связана как со стимуляцией эритропоэза продуктами разрушения эритроцитов (Ужанский Я.Г., 1968), поскольку «доля» низкостойких к гемолитикам эритроцитов резко возрастает, так и с кислородрегулируемой экспрессией субъединицы α гипоксией индуцированного фактора-1 (ГИФ-1), контролирующей ген эритропоэтина, в

клетках почек и клетках крови. Если учесть вышесказанное прооксидантное действие малых доз ксенобиотика и, следовательно, последующий рост уровня активных форм кислорода, то формирование гипоксической сигнализации геному клетки должно тормозиться благодаря подавлению активности ГИФ-1 увеличенным образованием активных форм кислорода (Захаров Ю.М., 2005). Однако в этих условиях в подвергнутых гипоксии клетках происходит уменьшение синтеза АТФ и одновременно увеличивается эктонуклеотидазная активность во внеклеточной жидкости, активирующая расщепление АТФ до аденозина, который, воздействуя на рецепторы аденозина на эритропоэтинвоспроизводящих клетках, увеличивает продукцию эритропоэтина (Fisher J.W., Brookins J., 2001). Возможно, неоднозначная реакция периферического и центрального звеньев эритрона на гипоксию связана, во-первых, с большей чувствительностью клеток костного мозга к гипоксии, во-вторых, со специфичностью «батареи» генов-мишеней ГИФ-1 для разных типов клеток, экспрессирующих в ответ на гипоксию (Wenger R.H., 2000; Semenza G.L., 2001).

Резкие нарушения в эритроне при воздействии малых доз ксенобиотика, активирующие гены ГИФ-1 и эритропоэтина становятся актуальными и за счет того, что индуцированная гипоксией сигнализация, активирующая в клетках синтез ГИФ-1 α и эритропоэтина, имеет место в различных тканях организма человека – в репродуктивных органах (матка, плацента) (Fairchild B.D., Conrad K.P., 1999; Yasuda Y. et al., 2001), нейронах головного мозга человека и животных (Morishita E. et al., 1997; Siren A.L. et al., 2001), клетках эндотелия капилляров головного мозга (Yamaji R. et al., 1996) – и может являться важным патогенетическим звеном развития злокачественных опухолей в этих тканях у человека (Westenfelder C. et al., 2000; Yasuda Y. et al., 2001; Acs G. et al., 2003), благодаря свойству эритропоэтина усиливать экспрессию антиапоптотических белков bcl-2 в опухолевой ткани (Acs G. et al., 2003). Поэтому своевременная диагностика изменений в эритроне становится необходимым условием для

оценки общего состояния организма, предупреждения и раннего выявления многочисленных патологических эффектов ПХБ.

Таким образом, результаты проведенной нами работы свидетельствуют о наибольшем повреждающем эффекте малых доз ПХБ, который продолжает усиливаться в отдаленные сроки эксперимента (два месяца), что обусловлено более длительным периодом полувыведения меньших доз интоксиканта из организма крыс (Piper W.N. et al., 1973; Rose J.Q. et al., 1976; Neal R.A. et al., 1982; Olson J.R. et al., 1994).

Итоговые схемы изменений в эритроне в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в различных дозах приведены в нижеследующих рисунках 24-26.

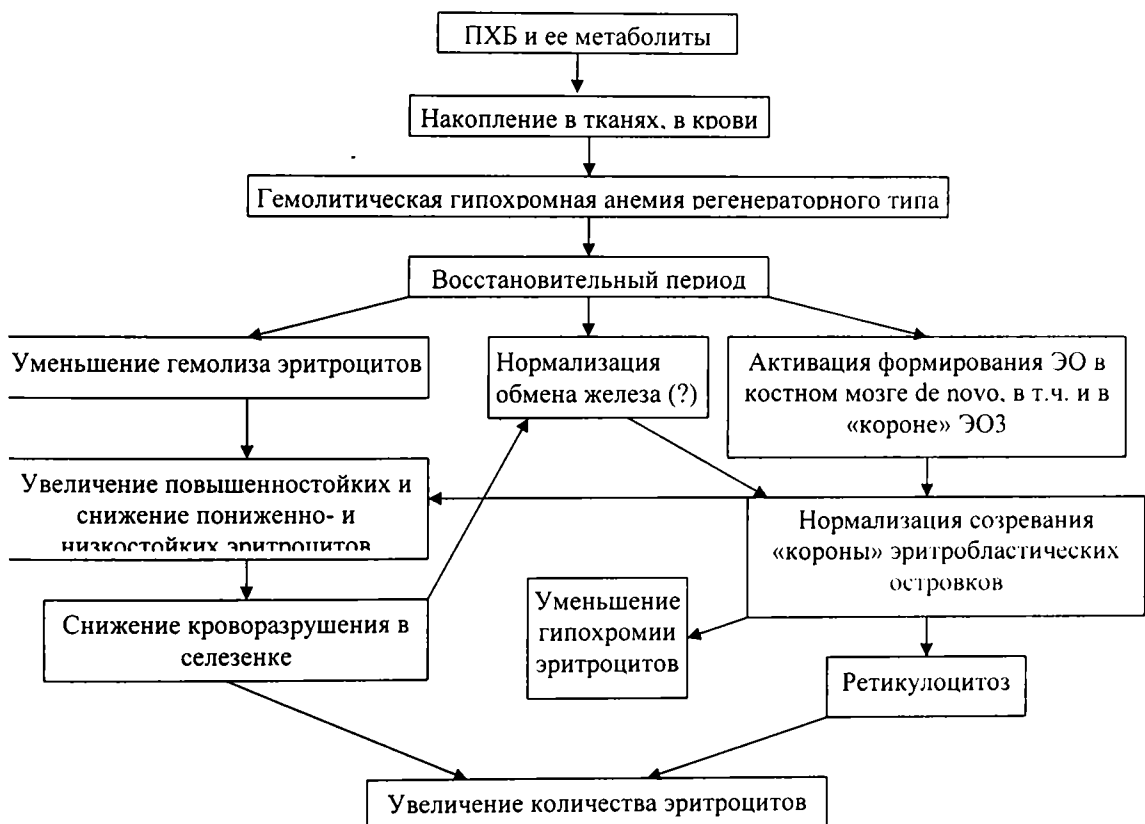
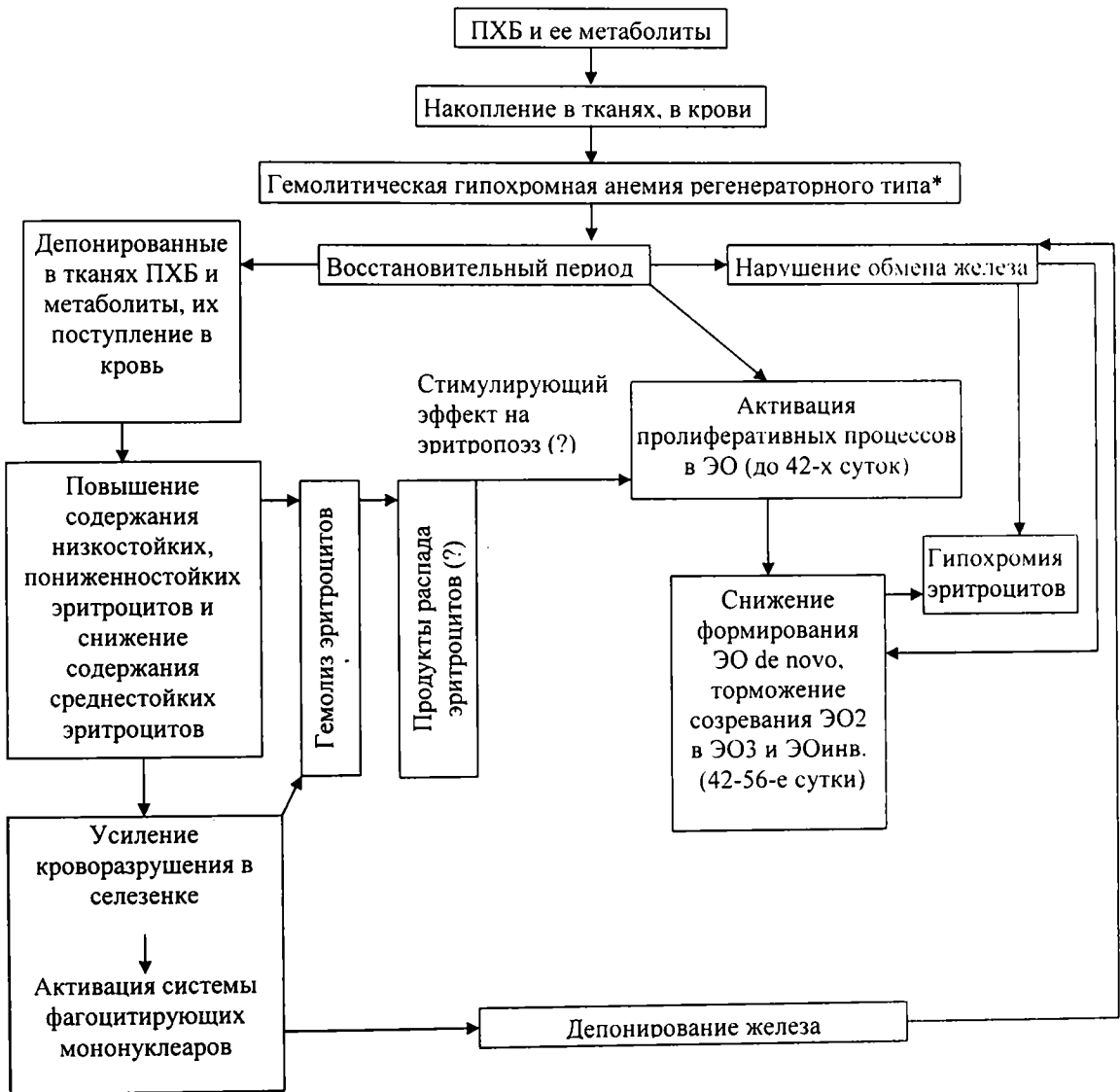
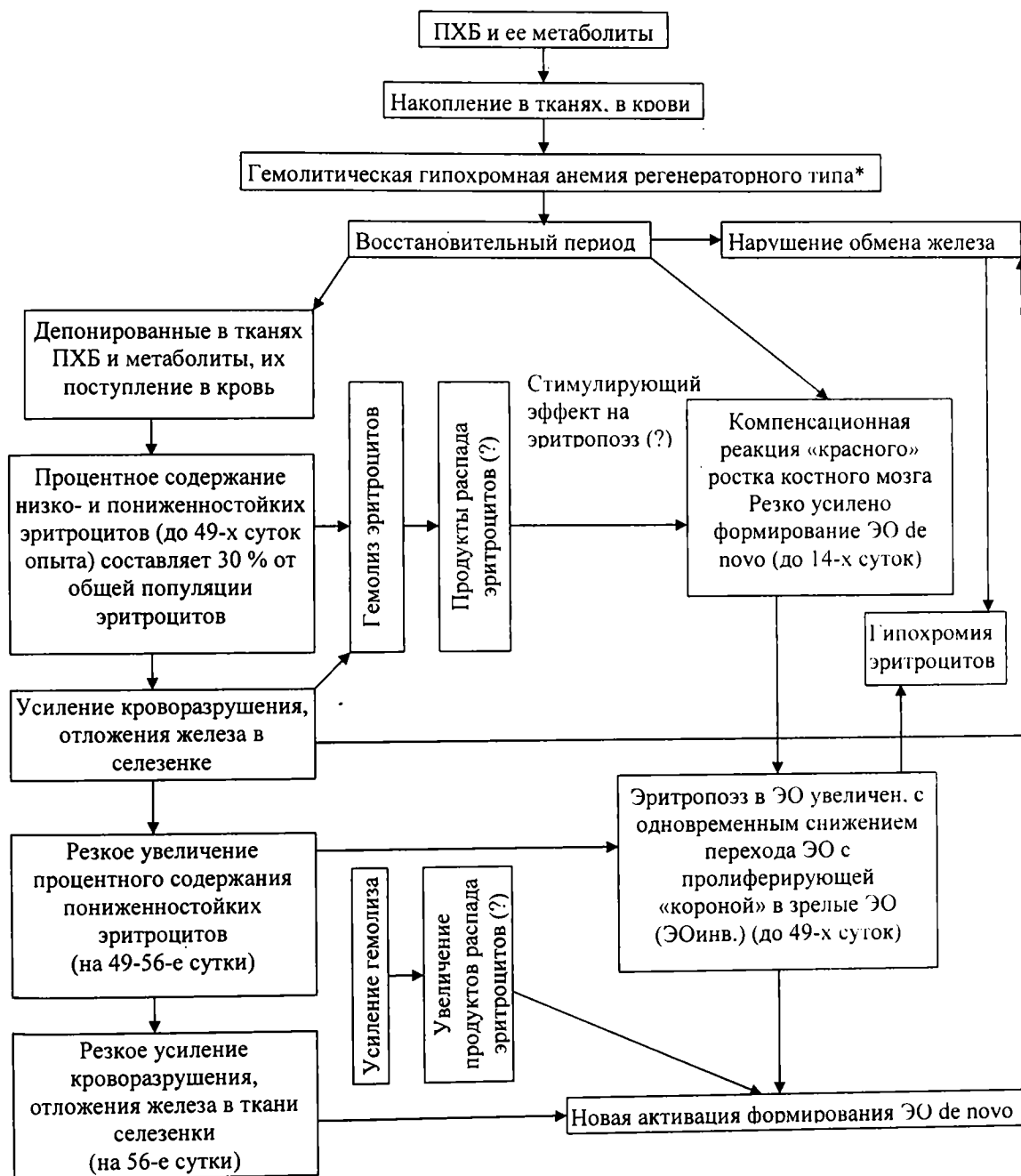


Рис. 24. Схема изменений в эритроне в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/2 ЛД₅₀



Гайсина А.Ф., 2002

Рис. 25. Схема изменений в эритроэне в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/20 ЛД₅₀



Гайсина А.Ф., 2002

Рис. 26. Схема изменений в эритроэне в восстановительном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/40 ЛД₅₀

Выводы

1. Восстановительный период после введения различных доз ПХБ составляет не менее двух месяцев, характеризуется значительными нарушениями как в периферическом, так и в центральном звене эритрона.

2. При дозе $1/2$ ЛД₅₀ улучшение общего состояния крыс (нормализация аппетита, повышение двигательной активности) наблюдается с первой недели, в группе $1/20$ ЛД₅₀ - с 21-х суток, в группе $1/40$ ЛД₅₀ отмечается более длительное сохранение последствий интоксикации вплоть до 56-х суток восстановительного периода.

3. В группе крыс, получивших интоксикант в дозе $1/2$ ЛД₅₀ к 56-м суткам восстановительного периода эритропоэз активизируется за счет дифференциации КОЕэ в эритробластических островках, в том числе в «короне» ЭОЗ, повышается осмотическая и кислотная резистентность эритроцитов (в крови увеличивается содержание повышеннотойких и снижается - пониженно- и низкостойких эритроцитов), что сочетается с умеренным ретикулоцитозом, также снижается кроворазрушение в селезенке.

4. В группе крыс, получивших интоксикант в дозе $1/20$ ЛД₅₀ в течение всего срока наблюдения в восстановительном периоде обнаружено снижение осмотической и кислотной резистентности эритроцитов (повышается содержание низкостойких, пониженнотойких эритроцитов и снижено содержание среднестойких эритроцитов), что синхронизуется с признаками усиленного кроворазрушения в селезенке. До 42-х суток восстановительного периода регистрируется активация пролиферативных процессов в эритроидном ростке костного мозга, а с 42-х по 56-е сутки отмечается снижение формирования ЭО de novo к контрольному уровню, торможение созревания ЭО2 в ЭОЗ и ЭОинв. На протяжении всего опыта у крыс насыщение эритроцитов гемоглобином было снижено, с наименьшими значениями к 42-м и 56-м суткам после окончания поступления интоксиканта в организм крыс.

5. В группе крыс, получивших интоксикант в дозе $1/40$ ЛД₅₀ в восстановительном периоде имеет место повышение доли низко- и пониженнотойких эритроцитов, составляющих до 30% от общей популяции

эритроцитов, на 28-49-е сутки наблюдения после прекращения поступления интоксиканта в организм крыс, с резким нарастанием (до 75%) доли пониженностойких эритроцитов на 49-56-е сутки опыта. Интенсивность гистохимической реакции на железо в тканях селезенки была резко выраженной уже на 28-е сутки восстановительного периода с максимальными ее значениями также к 56-м суткам.

6. В костном мозге крыс, получивших интоксикант в дозе $1/40$ ЛД₅₀ до 7-х суток восстановительного периода преобладало формирование ЭО de novo, с увеличением против контроля в 9 и 6 раз соответственно абсолютного количества ЭО1 и ЭО2. С 14-х по 49-е сутки интенсивность формирования ЭО1 снижалась, но абсолютное содержание ЭО2 в 2-6, ЭО3 – в 1,8-4,5 раза превышали контрольный уровень, при резко сниженном, по сравнению с нормой, содержании абсолютного количества ЭОинв. Подъем доли низкостойких эритроцитов на 49-56-е сутки опыта был синхронизирован с активацией формирования ЭО de novo.

7. В восстановительном периоде во всех опытных группах крыс повышенное кроворазрушение эритроцитов не приводило к снижению уровня эритроцитов ниже значений, зарегистрированных у контрольных животных. Это свидетельствует о сохранных компенсационных возможностях эритроидного ростка костного мозга и регуляторных систем, стимулирующих воспроизводство эритроцитов, у получивших ПХБ животных в дозах $1/2$ ЛД₅₀, $1/20$ ЛД₅₀ и $1/40$ ЛД₅₀ в восстановительном периоде.

8. Установлена обратная зависимость проявлений нарушений в эритроцитоне от дозы ПХБ после прекращения поступления интоксиканта в организм крыс. Выраженность нарушений в периферическом и центральном отделе эритроцитона наблюдалась после введения меньших доз ПХБ.

Практические рекомендации

Результаты проведенной нами работы свидетельствуют о наибольшем повреждающем эффекте малых доз ПХБ, который продолжает усиливаться в течение срока эксперимента (два месяца), что требует постоянного контроля системы крови у лиц, длительно контактирующих с диоксиноподобными соединениями в производстве, а именно исследования развернутой картины крови с обязательным обследованием индексов красной крови, что позволяет судить о характере полноценности производимых костным мозгом эритроцитов.

Список литературы

1. Абдуллина Г.М. Метаболические изменения в печени крыс при экспериментальной интоксикации полихлорированными бифенилами [Текст] / Г.М. Абдуллина, А.Ж. Гильманов // Проблемы теоретической медицины: тез. докл. - Уфа, 1999. – С. 86.
2. Активность ядрышковых организаторов в клетках культур эритробластических островков костного мозга [Текст] / Е.Л. Куренков, С.А. Шевяков, Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин // Рос. физиол. журнал им. И.М.Сеченова. - 2002. - Т. 88, № 9. - С. 1182-1190.
3. Басырова Н.К. Эффективность токоферола и ретинола при иммуносупрессии, индуцированной полихлорированными бифенилами [Текст] / Н.К. Басырова // Здравоохр. Башкортостана. - 2001. - №8. - С. 16-17.
4. Башкатов С.А. Повреждение биомембран в патогенезе острого отравления полихлорированными бифенилами и трихлорбензолами [Текст] / С.А. Башкатов, Э.Г. Давлетов, В.А. Мышкин // Здравоохр. Башкортостана. - 1998. - № 5-6. - С. 28 - 33.
5. Бенес В. Полихлорированные бифенилы и терфенилы [Текст] : доклад группы экспертов ВОЗ, Женева / В. Бенес, Г.Л. Фалк, Л. Гордтс. – М.: Медицина, 1980. - 98 с.
6. Бернат И. Патогенез ожоговой анемии [Текст] : пер. с венг. - Будапешт: АН Венгрии, 1975.- 412 с.
7. Бирнбаум Л. Токсикология СОЗ [Текст] доклад на Гарвардском симпозиуме по ПХБ, Бостон / Л. Бирнбаум // Токсикол. вестн. – 2003. - №6. – С. 37.
8. Боев В.М. Комплексная оценка качества атмосферного воздуха промышленных городов Оренбургской области [Текст] / В.М. Боев, В.В. Быстрых // Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха и здоровье населения. - Оренбург, 1999. - С. 129 - 146.

9. Божко Г.Х. Влияние катехоламинов на синтез белков и нуклеиновых кислот [Текст] / Г.Х. Божко // Пробл. эндокринологии. - 1984. - № 2. - С. 3-8.
10. Бычков С. Протеогликаны и клетки [Текст] / С. Бычков, С. Кузьмина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1994. - № 2. - С.124-127.
11. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей [Текст] : пер. с нем. / А. Бююль, П. Цефель. - СПб.: ДиаСофтЮП, 2002. – 608 с.
12. Василевская Н.Я. Методы определения осмотической резистентности эритроцитов [Текст] / Н.Я.Василевская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1955. - № 12. – С. 68 - 72.
13. Ветра Я.Я. Цитокины [Текст] / Я.Я. Ветра, Л.В. Иванова, И.Э. Крейле // Гематология и трансфузиология. - 2000. - № 4. - С.42-45.
14. Владимирская Е.Б. Роль ростовых факторов в регуляции кроветворения [Текст] / Е.Б. Владимирская, А.Г. Румянцев // Гематология и трансфузиология. 2000. - № 6. - С. 4-8.
15. Волков А.В. Влияние секреторных продуктов нейтрофилов на эритропоэз в эритробластических островках костного мозга после кровопотери [Текст] / А.В. Волков, Ю.М.Захаров, И.И. Долгушин // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1994. - № 2. - С. 36-38.
16. Волков В.С. Состояние свободно радикального окисления липидов у белых крыс при хроническом воздействии диоксина [Текст] / В.С. Волков, В.М. Боев // Гигиена и санитария. – 1998. - № 5. – С. 54 - 56.
17. Воргова Л.В. Об изменении эритробластических островков костного мозга у животных при сочетании тепловых и мышечных нагрузок [Текст] /Л.В. Воргова, Ю.М. Захаров // Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова. - 1990. - Т. 76, № 2. - С. 200-206.
18. Габдуллина Н.Т. Влияние острой интоксикации соволом на функциональное состояние гена CYP 1A2 в клетках органов крыс [Текст] / Н.Т. Габдуллина, Ю.В. Вахитова, Ф.Х. Камилов // Актуальные проблемы

теоретической и прикладной биохимии: матер. конф. биохимиков Урала. – Ижевск, 2001. – С. 23 – 24.

19. Гайсина А.Ф. Изменения в эритроне при сочетанном воздействии различных доз полихлорированных бифенилов и оксиметилурацила (экспериментальное исследование) [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 : защищена 27.12.2002 / А.Ф. Гайсина – Казань, 2002. – 184 с.
20. Галимов Ш.Н. Гормонально-метаболические механизмы нарушения мужской репродуктивной функции при экспериментальной интоксикации диоксинсодержащим гербицидом 2,4-ДА [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.04 : защищена ...2000 / Ш.Н. Галимов – Уфа, 2000. – 271 с.
21. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Протокол №2. Полихлорированные бифенилы и трифенилы [Текст] : совместное издание Программы ООН по окружающей среде и Всемирной организации здравоохранения. - Женева, 1980. - 98 с.
22. Гималов Ф.Р. Фактор некроза опухолей и его рецепторы: современное состояние исследований и клиническое применение [Текст] / Ф.Р. Гималов, А.В. Чемерис, В.А. Вахитов // Успехи совр. биологии. - 2004. - Т. 124, № 2. - С. 185-196.
23. Гительзон И.И. Эритрограммы как метод клинического исследования крови [Текст] / И.И. Гительзон, И.А. Терсков. – Красноярск, 1959. – 247 с.
24. Гольдберг Е.Д. Итоги изучения механизмов регуляции кроветворения в норме и при патологии [Текст] / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, И.Д. Хлусов // Гематология и трансфузиология. - 1997. - № 6. - С. 56 - 59.
25. Гольдберг Е.Д. Роль нервной системы в регуляции кроветворения [Текст] / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Н.В. Провалова. - Томск: ТГУ, 2004. - 186 с.
26. Гомзякова Н.В. Количественная цитохимическая характеристика эритроцитов в условиях регенерации при различных формах анемии [Текст] / Н.В. Гомзякова, З.Г. Холостова // I Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. – М., 1979. – С. 539.

27. Длительная индукция системы цитохрома Р-450 в печени крыс после воздействия полихлорированных дифенилов [Текст] / Н.В. Лашнева, Г.В. Чичилова, Г.К. Сороковая, В.А. Тутельян // Цитохром Р-450 и модификация макромолекул: матер. 5-ой Всесоюзн. конф. - Ялта, 1989. - С. 195 - 196.
28. Дризе Н.И. Индуцированный облучением ростовой фактор клеток кроветворной стромы: определение в культуре [Текст] / Н.И. Дризе, М.А. Эршлер, И.Л. Чертков // Бюл. экперим. биологии и медицины. - 2001. - Т. 132, № 12. - С. 698-700.
29. Дыгай А.М. Участие костномозговых фибробластов в восстановлении гранулоцитопоза при цитостатических миелосупрессиях [Текст] / А.М. Дыгай, В.В. Жданов, Н.С. Поженько // Бюл. экперим. биологии и медицины. - 2000. - Т. 129, № 5. - С. 698-700.
30. Дягилева О.А. Определение содержания ретикулоцитов в периферической крови: клиническое значение и современные методологические возможности [Текст] / О.А. Дягилева, Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец // Гематология и трансфузиология. - 2000. - Т. 45, № 2. - С. 35 - 36.
31. Егоров В.В. Стволовые клетки человека [Текст] / В.В. Егоров, А.А. Иванов, М.А. Пальцев // Молекулярная медицина. - 2003. - № 2. - С. 3-13.
32. Епифанова О.И. Клеточный цикл [Текст]. - М.: Наука, 1973. - 191 с.
33. Епифанцев А.В. Отдаленные медицинские последствия поражения диоксинами: клинические проявления [Текст] / А.В. Епифанцев, В.С. Румак, Г.А. Софронов // Мед. академ. журнал. - 2002. - Т. 2, № 2. - С. 69-82.
34. Ершова Л.И. Механизмы гемолиза при действии экстремальных факторов [Текст] / Л.И. Ершова, Н.А. Горбунова // Патолофизиология крови экстремальные состояния: сб. работ / под ред. А.И. Воробьева, Н.А. Горбуновой. - М., 2004. - С. 187-198.
35. Захаров Ю.М. Влияние эритроцитов интактных, полицитемичных и анемизированных крыс на эритропоз в культуре эритробластических островков [Текст] / Ю.М. Захаров, С.А. Шевяков // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2004. - Т. 90, № 1. - С. 49-58.

36. Захаров Ю.М. Исследование эритропоэза модифицированным методом выделения эритробластических островков костного мозга [Текст] / Ю.М. Захаров, И.Ю. Мельников, А.Г. Рассохин // Гематология и трансфузиология. - 1984. - Т. 9, № 4. - С. 52 - 54.
37. Захаров Ю.М. Классификация эритробластических островков костного мозга с учетом изменений их клеточного состава [Текст] / Ю.М. Захаров, И.Ю. Мельников, А.Г. Рассохин // Арх. патологии, гистологии и эмбриологии. - 1990. - Т. 98, № 5. - С. 38 - 42.
38. Захаров Ю.М. Кроветворение и возможные механизмы его токсических поражений [Текст] / Ю.М. Захаров, А.Ф. Каюмова, Ф.Х. Камилов // Здравоохран. Башкортостана. - 1994. - № 4. - С. 67-81.
39. Захаров Ю.М. Лекции по физиологии системы крови [Текст]. - Челябинск: Медицинский вестник, 1998. – 152 с.
40. Захаров Ю.М. Молекулярные и клеточно-клеточные механизмы регуляции эритропоэза [Текст] / Ю.М. Захаров // Вестник РАМН. - 2000. - № 2. - С. 4 - 9.
41. Захаров Ю.М. Новые методы исследования эритропоэза у человека и животных [Текст] / Ю.М. Захаров // Вестник РАМН. - 2002. - № 3. - С. 3 - 7.
42. Захаров Ю.М. О взаимосвязи функциональной активности центральных макрофагов с кинетикой эритропоэза в эритробластических островках [Текст] / Ю.М. Захаров, Н.В. Тишевская // Вопросы экспериментальной физиологии: сб. статей. – Екатеринбург; М., 1997. - С. 95 - 107.
43. Захаров Ю.М. О закономерностях реконструкции эритропоэза в эритробластических островках [Текст] / Ю.М. Захаров, Б.В. Медяник // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1994. - Т. 80, № 3. - С. 76-82.
44. Захаров Ю.М. О пролиферативной активности эритробластов в эритробластических островках костного мозга у крыс [Текст] / Ю.М. Захаров, Б.В. Медяник // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1997. - Т. 83, № 7. - С. 32-37.

45. Захаров Ю.М. О роли нервной системы и ингибиторов кроветворения в его регуляции [Текст] / Ю.М. Захаров // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2004. - Т. 90, № 8. - С. 987-1000.
46. Захаров Ю.М. Современный взгляд на регуляцию кроветворения [Текст] / Ю.М. Захаров // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1991. - Т. 77, № 12. - С. 91-101.
47. Захаров Ю.М. Черты информационной сигнализации, регулирующей гемопоз [Текст] / Ю.М. Захаров // Вестник РАМН. - 2002. - № 6. - С. 58 - 60.
48. Захаров Ю.М. Чувствительность клеток к кислороду и продукция эритропоэтина [Текст] / Ю.М. Захаров // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2005. - Т. 91, № 9. - С. 993-1004.
49. Захаров Ю.М. Эритробластический островок [Текст] / Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин. - М., 2002. - 280 с.
50. Захаров Ю.М. Эффект эритропоэтина на фагоцитарную активность центрального макрофага эритробластического островка у крыс [Текст] / Ю.М. Захаров, Л.П. Варыпаева // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1997. -Т. 83, № 4. - С. 86-91.
51. Зюзьков Г.Н. Механизмы гематологических сдвигов в постгипоксическом периоде [Текст] / Г.Н. Зюзьков // Бюл. СО РАМН. - 2003. - Т. 103, № 1. - С. 20-23.
52. Исследование системы крови в клинической практике [Текст] / под ред. Г.И. Козинца, В.П. Макаровой. – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.
53. Каюмова А.Ф. Нарушения в системе крови, вызванные гербицидом – аминной солью 2,4 – дихлорфеноксисукусной кислоты (экспериментальное исследование) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 : защищена 11.11.1996 / А.Ф. Каюмова - Уфа, 1996. – 292 с.
54. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета [Текст] / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // Иммунология. - 1995. - № 3. - С. 30-44.

55. Кинетические аспекты гемопоэза [Текст] / под ред. Г.И. Козинца, Е.Д. Гольдберга. – Томск: ТГУ, 1982. – 311 с.
56. Климов И.А. Таблицы и схемы по клинической токсикологии [Текст]. – Горький: НГМИ, 1987. – 66 с.
57. Ключев Н.А. Определение полихлорированных бифенилов в окружающей среде и биоте. Полихлорированные бифенилы. Супертоксиканты XXI века [Текст] / Н.А Ключев, Е.С Бродский // Информ. выпуск № 5 ВИНТИ. – М.: ВИНТИ, 2000. – С. 31-63.
58. Козинец Г.И. Экология и кроветворение [Текст] / Г.И. Козинец // Гематология и трансфузиология. – 1990. – Т. 35, № 12. – С. 7 - 11.
59. Козлов В.А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы [Текст] / В.А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 3-15.
60. Коломиец А.Ф. Полихлорноциклические ксенобиотики [Текст] / А.Ф. Коломиец // Успехи химии. – 1991. – № 3. – С. 536 - 544.
61. Корнилова Н.В. О возможной роли кислых гликозаминогликанов в поддержании эритропоэза в эритробластических островках костного мозга [Текст] / Н.В. Корнилова, Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин. // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1994. – № 3. – С. 83-87.
62. Коробкин А.В. Состояние эритробластических островков костного мозга и моноцитов периферической крови у больных с гипоплазией кроветворения и эритромией [Текст] / А.В. Коробкин, Ю.М. Захаров, П.Д. Сеницын // Гематология и трансфузиология. – 1988. – № 6. – С. 52-55.
63. Крыжановская М.В. Об общности и особенностях последствий применения полихлорированных бифенилов и хлорированных пестицидов [Текст] : по мат. зар. лит / М.В. Крыжановская // Актуальные вопросы применения пестицидов в различных климато-географических зонах. – Ереван, 1976. – С. 64-67.

64. Кузнецов С.А. Поддержание кроветворения и лимфопоэза в культурах на стромальных подложках [Текст] / С.А. Кузнецов // Методы культивирования клеток: сб. науч. тр. - Л.: Наука, 1988. - С. 265-276.
65. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows. STADIA [Текст]. - М.: Информатика и компьютеры, 1999. – 341 с.
66. Кураев С.Н. Аналитическая записка о возможных экономических последствиях выполнения обязательств Российской Федерацией, вытекающих из Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях [Текст] / С.Н. Кураев, В.Г. Соколовский // Стойкие органические загрязнители и здоровье человека. - М, 2001. - С. 69 - 74.
67. Курбанова З.З. Изменения в системе крови в восстановительном периоде после подострого воздействия гербицидом аминной солью 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук : 03.00.03, 14.00.16 : защищена ...2004 / З.З. Курбанова – Уфа, 2004. – 183 с.
68. Курляндский Б.А. Диоксины: факты и домыслы [Текст] / Б.А. Курляндский // Вестник РАМН. – 2002. - №9. – С.29-34.
69. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник [Текст] / Под ред. В.В.Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. – 368 с.
70. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. – 320 с.
71. Лашнева Н.В. Индукция цитохрома Р-450 в печени крыс при воздействии полихлорированных дифенилов [Текст] / Н.В. Лашнева, В.А. Тутельян // Фармакология и токсикология. - 1986. - № 6. - С. 77 - 80.
72. Лашнева Н.В. Функциональное состояние монооксигеназной системы печени при воздействии ионола и полихлорированных дифенилов [Текст] / Н.В. Лашнева, А.В. Хан, В.А. Тутельян // Вопр. мед. химии. - 1985. - Т. 31, № 5. - С. 17-22.
73. Лужников Е.А. Клиническая токсикология [Текст]. - М., 1999. - 416 с.

74. Лукъянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция – типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии [Текст] / Л.Д. Лукъянова // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – С. 8-51.
75. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник [Текст] / Под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедико, 1999. – 656 с.
76. Меерсон Ф.З. О «цене» адаптации [Текст] / Ф.З. Меерсон // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1986.- №3. – С.9-19.
77. Метод выделения эритробластических островков из костного мозга человека [Текст] / Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин, П. Д. Синицын, В.П. Волкова // Лаб. дело. - 1988. - № 5. - С. 20-21.
78. Морфология эритробластических островков костного мозга гематологических больных [Текст] / А.Г. Рассохин, Ю.М. Захаров, П.Д. Синицын, В.П. Волкова // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1989. - № 9. - С. 61-67.
79. Муфазалова Н.А. Проблемы фармакологической коррекции повреждающего действия некоторых экотоксикантов [Текст] / Н.А. Муфазалова // Ученые Башкирского медицинского института - здравоохранению. - Уфа, 1992. - С. 267 - 271.
80. Муфазалова Н.А. Проблемы фармакологической коррекции повреждающего действия некоторых экотоксикантов [Текст] / Н.А. Муфазалова // Диоксины и родственные соединения: экологические проблемы, методы контроля: сб. ст. Всерос. конф. с междунар. участием. - Уфа, 2001. - С. 267-271.
81. Мышкин В.А. Химические поражения организма (молекулярноклеточные механизмы, патогенез, клиническое лечение) [Текст] / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. - Уфа, 2000. - 236 с.
82. Мышкин В.Ф. Наиболее распространенные в республике Башкортостан экотоксикации: клиника, лечение, профилактика: метод. рекомендации Мин-

- ва Здравоохранения [Текст] / В.Ф. Мышкин, З.С. Терегулова. - Уфа, 1995. - 54 с.
83. Наймушин А.А. Патохимические особенности острого отравления полихлорированными бифенилами. Подходы к фармакологической коррекции [Текст] / А.А. Наймушин // Вопросы теоретической и практической медицины: тез. докл. Респ. молодежн. конф. - Уфа, 1998. - С. 70.
84. Наймушин А.А. Сравнение параметров кислотных и осмотических эритрограмм крыс и человека [Текст] / А.А. Наймушин // Тезисы докладов 62-ой научной конференции студентов и молодых ученых БГМУ. - Уфа, 1997. - С. 71.
85. Новиков Н.М. Механизмы участия продуктов деструкции эритроцитов в регуляции эритропоэза при воздействии на организм экстремальных факторов: автореф. ...дис. д-ра мед. наук : 14.00.16 : защищена ...1986 / Н.М. Новиков – Томск, 1986. - 48 с.
86. Новые подходы к оценке эритропоэза с помощью изучения эритробластических островков костного мозга у человека и животных [Текст] / А.Г. Рассохин, В.В. Калайджиева, А.Ф. Каюмова [и др.] // Новые технологии в медицине: матер. междунар. конф. - Трехгорный, 1996. - С. 93 - 95.
87. О роли макрофагов костного мозга в регуляции эритропоэза при различных состояниях эритрона [Текст] / Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин, О.Г. Крестьянинова, Г.П. Ефименко // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1991. – Т. 3, № 3. - С. 36-38.
88. Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, биосинтез, клиническое применение [Текст] / А.Д. Павлов, Е.Ф. Моршакова, А.Г. Румянцев. - М.: Медицина, 2000. – 290 с.
89. Питьевая вода: СанПиН 2.1.4.559-96 [Текст]. - М., 1996. – 110 с.

90. Плис А.И. Практикум по прикладной статистике в среде SPSS: учеб. пособие [Текст] / А.И. Плис, Н.А. Сливина. - М.: Финансы и статистика, 2004. – 288 с.
91. Повешенко А.Ф. Биология эритропоэтина и его функции в лимфоидной и нервной ткани [Текст] / А.Ф. Повешенко, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Успехи совр. биологии. - 2002. - Т. 122, № 5. - С. 480-488.
92. Попова А.Ю. Влияние загрязнения окружающей среды хлорированными бифенилами на неспецифическую резистентность и поствакцинальный иммунитет: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 : защищена ...1997 / А.Ю. Попова – М., 1997. – 24 с.
93. Рассохин А.Г. Закономерности становления гемopoэтической функции эритробластических островков костного мозга в раннем онтогенезе [Текст] / А.Г. Рассохин // Вестник РАМН. - 2002. - № 3. - С. 7-16.
94. Рассохин А.Г. Методы оценки функционального состояния макрофагов и эритропоэза в эритробластических островках костного мозга [Текст] / А.Г. Рассохин, Ю.М. Захаров, О.Г. Крестьянинова // Сборник материалов конференции института по итогам научных исследований в XII пятилетке. - Челябинск, 1990. - С. 87 - 89.
95. Рассохин А.Г. Состояние эритропоэза и функциональные характеристики эритробластических островков костного мозга при стимуляции и ингибции эритропоэза [Текст] / А.Г. Рассохин, Д.Г. Круглов, Ю.М. Захаров // Вестник РАМН. - 2000. - № 2. - С. 9 - 14.
96. Ревич Б.А. Химические вещества в окружающей среде городов России: опасность для здоровья населения и перспективы профилактики [Текст] / Б.А. Ревич // Вестник РАМН. – 2002. - № 9. – С. 45-49.
97. Руднева И.И. Действие полихлорированных бифенилов на антиоксидантную систему и перекисное окисление липидов в гонадах черноморской султанки [Текст] / И.И. Руднева, Н.В. Жерко // Биология моря. - 1999. - Т. 25, № 3. - С. 239 - 242.

98. Румянцев С.А. Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на клеточный состав периферической крови [Текст] / С.А. Румянцев, Е.А. Осипова, Т.А. Астрелина // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2002. - Т. 1, № 1. - С. 66-70.
99. Румянцев С.А. Механизмы Г-КСФ-индуцированной мобилизации гемопоэтических стволовых клеток [Текст] / С.А. Румянцев, Е.Б. Владимирская, А.Г. Румянцев // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2003. - Т. 2, № 4. - С. 5-9.
100. Сабирова И.Р. Лейкопоз и лейкоциты периферической крови при воздействии полихлорированных бифенилов (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 : защищена 6.02.2004 / И.Р. Сабирова. – Тюмень, 2004. – 169 с.
101. Савлуков А.И. Коррекция метилпроизводными пиримидина морфологических изменений в печени при подострой интоксикации полихлорированными бифенилами [Текст] / А.И. Савлуков, Х.Х. Мурзабаев // Роль внешнесредовых и генетических факторов в формировании здоровья: матер. конф. – Уфа, 2000. – С. 101 - 102.
102. Самардакова А.Г. Изучение процесса созревания ретикулоцитов и особенностей его протекания в условиях гипоксии и воздействия ионизирующей радиации: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 : защищена ...1970 / А.Г. Самардакова – М., 1970. – 20 с.
103. Самардакова А.Г. О продолжительности созревания ретикулоцитов крысы при культивировании *in vitro* [Текст] / А.Г. Самардакова, А.Д. Стржижовский // Лаб. дело. - 1967. - № 5. - С. 160-162.
104. Сарычева Т. Г. Морфофункциональная характеристика эритронов в норме [Текст] / Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец // Клин. лаб. диагностика. - 2001. - № 5. - С. 3-8.
105. Северин М.В. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм [Текст] / М.В. Северин, Б.Г. Юшков, А.П. Ястребов. – Екатеринбург, 1993. – 186 с.

106. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции [Текст] / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т. 3, № 2. - С. 16-22.
107. Скобин В.Б. Патофизиология и фармакология эритропоэтина и других гемопозитических ростовых факторов [Текст] / В.Б. Скобин, А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова // Гематология и трансфузиология. - 2001. - № 1. - С. 43-44.
108. Сороковая В.И. Стимуляция эритропоэза на фоне беременности с помощью микровезикул из плазмолеммы эритроцитов [Текст] / В.И. Сороковая, А.П. Милованов, Г.М. Никитина // Арх. патологии. - 1995. - Т. 57, № 2 - С. 65-68.
109. Сторожок С.А. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства [Текст] / С.А. Сторожок, А.Г. Санников, Ю.М. Захаров. - Тюмень: ТГУ, 1997. - 139 с.
110. Судаков К.В. Функциональная система, определяющая оптимальный уровень эритроцитов в организме [Текст] / К.В. Судаков, Ю.М. Захаров // Клин. медицина. - 2002. - Т. 80, № 4. - С. 4-11.
111. Сэффнер В. Влияние арохлора 1254 на морфобиохимические параметры некоторых органов в эксперименте [Текст] / В. Сэффнер, Ф. Шиллер // Гигиена и санитария. - 1989. - № 3. - С. 71-74.
112. Тиреоидзависимые сдвиги активности ферментов печени при интоксикации полихлорированными бифенилами [Текст] / Г.М. Абдуллина, Ш.Н. Галимов, Ф.Х. Камилов, Т.Р. Зулькарнаев // Токсикол. вестн. 2002. - №2. - С. 10-13.
113. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов [Текст]. - М., 1997. - 290 с.
114. Тишевская Н.В. Влияние эритропоэтина в различных концентрациях на культуру эритробластических островков [Текст] / Н.В. Тишевская, Ю.М. Захаров, И.А. Тишевской // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1998. - Т. 84, № 12. - С. 1412-1419.

115. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии [Текст]. - София, 1968. - 564 с.
116. Толстопятова Г.В. Токсикологическая характеристика полихлорированных дифенилов (обзор зарубежной литературы) [Текст] / Г.В. Толстопятова // Врачебное дело. - 1982. - № 7. - С. 52 - 60.
117. Тупицын Н.В. Роль рецептора цитокинов GP130 в росте и дифференцировке нормальных и опухолевых гемопоэтических клеток [Текст] / Н.Н. Тупицын, Л.Ю. Андреева, Ю.И. Вульфова // Гематология и трансфузиология. - 2002. - № 2. - С. 3-12.
118. Тутельян В.А. Активность ферментов метаболизма ксенобиотиков в печени крыс при воздействии полихлорированных бифенилов [Текст] / В.А. Тутельян, Н.В. Лашнева, Г.К. Сорокова // Гигиена и санитария. - 1990. - № 5. - С. 20-23.
119. Ужанский Я.Г. Физиологические механизмы регенерации крови [Текст]. - М.: Медицина, 1968. - 264 с.
120. Харченко М.Ф. Гликозаминогликаны эритробластических островков при угнетении и последующей стимуляции эритропоэза [Текст] / М.Ф. Харченко, Ю.М. Захаров, Н.В. Корнилова // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1995. - Т. 81, № 7. - С. 141-144.
121. Худолей В.В. Диоксиновая опасность в городе [Текст]. - СПб.: НИИ Химии СПбГУ, 2000. - 173 с.
122. Чертков И.Л. Принципы организации стволового отдела кроветворной системы [Текст] / И.Л. Чертков, Н.И. Дризе // Гематология и трансфузиология. - 2000. - Т. 45, № 4. - С. 28 - 42.
123. Щепанский В.О. Метаболические изменения в эритроцитах крыс при экспериментальном отравлении гербицидом 2,4-ДА [Текст] / В.О. Щепанский, Э.Г. Давлетов, Ф.Х. Камилов // Международный симпозиум "Экология - 95". - Уфа, 1995. - С. 23.
124. Экспрессия генов цитокинов в костном мозге и экзогенное колониобразование у мышей (CBA S C57BL)F1 [Текст] / А.Ф. Повешенко,

- Е.В. Якушенко, Н.А. Короткова [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2002. - № 2. - С. 23-24.
125. Юфит С.С. Яды вокруг нас. Цикл лекций [Текст]. – М.: Джеймс, 2001. - 43 с.
126. Юшков Б.Г. Система крови и экстремальные воздействия на организм [Текст] / Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, М.В. Северин. - Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 202 с.
127. Acs G. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression [Text] / G. Acs, J.P. Zhand, M.C. McGruth // Am. J. Pathology. – 2003. – Vol. 162. – P. 1789-1806.
128. Akita M. Teratogenic effects of organohalogen contaminants extracted from small cetacean products on in vitro rat embryos during organogenesis [Text] / M. Akita, M. Kato, T. Endo // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 55. - P. 421-425.
129. Armitage J.O. Emerging applications of recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor (sargramostim). [Text] / J.O. Armitage // Blood. - 1998. - Vol. 92. - P. 4491-4508.
130. Assessment of intake and related toxicity of polychlorinated biphenyls in the Italian diet [Text] / E. Zuccato, G. Mangiapan, P. Grasso, R. Fanelli // Dioxin 1999: proc. of 19th Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Italy, 1999. - Vol. 43. - P. 441 - 445.
131. Aune M. Analysis of organochlorine compounds in human milk [Text] / M. Aune, S. Atuma, P.O. Darnerud // Dioxin 1999: proc. of 19th Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Italy, 1999. - Vol. 43. - P. 87 - 90.
132. Baeyens W. PCBs in North Sea fish: is there a health risk? [Text] / W. Baeyens, M. Leermakers, M. Gieter // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on

- Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 55. - P. 315 - 319.
133. Baraldi-Junkins C. Hematopoiesis and cytokines [Text] / C. Baraldi-Junkins, A. Beck, G. Rothstein // Hematol. Oncol. Clin. N. Am. - 2000. - Vol. 14, № 1. - P. 7-18.
 134. Becker S. Three-dimensional structure of the Stat3b homodimer bound to DNA. [Text] / S. Becker, B. Groner, C. Muller // Nature. - 1998. - Vol. 394. - P. 145-151.
 135. Ben-Ishay Z. Ultrastructural studies of erythroblastic islands of rat bone marrow [Text] / Z. Ben-Ishay, J.M. Yoffey // Lab. Invest. - 1974. - Vol. 30, № 3. - P. 320-322.
 136. Bessis M. Cellules du sang normal et pathologique [Text]. - Paris, 1972. - 232 p.
 137. Bessis M. Erythropoiesis: Comparison of in vivo and in vitro amplification [Text] / M. Bessis, C. Mize, M. Prenant // Blood Cells. - 1978. - Vol. 4. - P. 155-168.
 138. Bessis M. Incorporation de granules ferrugineux par les erythroblasts observee au microscope electronique [Text] / M. Bessis, J. Breton-Gorius // C.R. Soc. Bid. - 1956. - Vol. 150. - P. 1903-1905.
 139. Bessis M. L'ilot erythroblastique unite fonctionnelle de la moelle osseuse [Text] / M. Bessis // Rev. Hematol. - 1958. - Vol. 13. - P. 8-11.
 140. Bessis M. Morphology of the erythron [Text] / M. Bessis, L. Lessin, E. Beutler // Hematology. - N.Y., 1986. - P. 257-279.
 141. Bessis M. Reinterpretation des frottis sanguins [Text]. - Paris, 1976. - 270 p.
 142. Bordajandi L.R. Presence of polychlorinated dibenzo - p - dioxins (Pcdds), dibenzofurans (Pcdfs) and biphenyls (Pcbs) in selected food samples from huelva (Spain) [Text] / L.R. Bordajandi, L. Herrero, E. Abad // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 69-73.
 143. Braga A.M. Dioxin and dioxin - like PCBs in Brasil results from the third round of Who - coordinated exposure study in human milk [Text] / A.M. Braga, T.

- Krauss, W. Waissmann // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 54. - P. 329 - 333.
144. Breton-Gorius J. Association between leukemic erythroid progenitors and bone marrow macrophages [Text] / J. Breton-Gorius, M.N. Vuillet-Gaugler // Blood Cells. - 1991. - Vol. 17. - P. 127-146.
 145. Brown J.F. Biochemical and histological precursors of liver tumors in PCB-dosed Sprague-Dawley rats [Text] / J.F. Brown, K.M. Fish, J.B. Silkworth // Organohalogen Compounds. - 1997. - Vol. 34. - P. 301 - 304.
 146. Broxmeyer H.E. Suppressor cytokines and regulation of myelopoiesis [Text] / H.E. Broxmeyer // Am. J. Ped. Hemotol. Oncol. - 1992. - Vol. 14. - P. 22-23.
 147. Buemi M. Erythropoietin and the brain: From neurodevelopment to neuroprotection [Text] / M. Buemi, E. Cavallaro, F. Floccari // Clin. Sci. - 2002. - Vol. 103. - P. 275-82.
 148. Charlton R.W. Iron absorption [Text] / R.W. Charlton, T.H. Bothwell // Ann. Rev. Med. - 1983. - Vol. 34. - P. 55-81.
 149. Chodosh L. Global regulation of erythroid gene expression by transcription factor GATA-1 [Text] / L. Chodosh, M. Weiss // Blood. - 2004. - Vol. 102, № 8. - P. 211-223.
 150. Congener specific distribution of polychlorinated dibenzo - p - dioxins, dibenzofurans and dioxin - like polychlorinated biphenyls in animal feed [Text] / B. Kim, J. Jung, Y. Chang, Y. Park // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 121 - 125.
 151. Crocker P. Purification and properties of sialoadhesin, a sialic acid-binding receptor of murine tissue macrophages [Text] / P. Crocker, S. Kelm, C. Dubois // EMBOJ. - 1991. - Vol. 10. - P. 1661.
 152. Dachs J. Biogeochemical controls on air - water exchange and global oceanic sink of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzodioxins and furans [Text] / J. Dachs, R. Lohmann, W.A. Ockenden // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int.

- symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 487 - 491
153. Dame C. Molecular biology of the erythropoietin receptor in hematopoietic and nonhematopoietic tissues [Text] / C. Dame // Erythropoietins and erythropoiesis. - Basel: Birkhauser Verlag, 2003. - P. 35-64.
 154. Determination of polychlorinated biphenyls and p',p - DDE in human blood plasma [Text] / M. Karlsson, A. Pettersson, B. Bavel, G. Lindstrom // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 55. - P. 65 - 69.
 155. Dioxins, furans and dioxin - like PCBs in wild, farmed, imported and smoked eel from the Netherlands [Text] / S.P.J. Leeuwen, W.A. Traag, L.A.P. Hoogenboom, J. Boer // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 217 - 221.
 156. Dutch survey of chlorinated persistent bioaccumulating toxic compounds in industrial effluents and other emission sources [Text] / M. Lamoree, B. Hattum, T. Sanderson, H. Senhorst // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 53 - 57.
 157. EPA Method 1668. Chlorinated biphenyls congeners in water, soil, sediment and tissue by HRGC/HRMS. - Washington, 1999. - 133 p.
 158. EPA Method 8082A. Polychlorinated biphenyls (PCBs) by gas chromatography. - Washington, 1999. - 59 p.
 159. Eriksson P. Developmental neurotoxicity of coplanar and diortho - substituted PCBs in the neonatal mouse [Text] / P. Eriksson, A. Frederiksson // Organohalogen Compounds. - 1997. - Vol. 34. - P. 140 - 144.
 160. Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and standardized mortality ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort [Text] / D. Flesch-Janys, K. Steindorf,

- P. Gum, H. Becher // *Environ. Health Perspect.* - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 655-662.
161. Etude in vitro de l'amplification au cours de l'erythropoiese du rat [Text] / C. Mize, M. Prenant, N. Pourreau, M. Bessis // *Nouv. Rev. Er. Hematol.* - 1977. - Vol. 18, № 3. - P. 627 - 631.
162. Ewen M.E. TGF- β_1 inhibition of Cdk4 synthesis is linked to cell cycle arrest [Text] / M.E. Ewen, H.K. Sluss, L.L. Whitehouse // *Cell.* - 1993. - №4. - P. 1009-1015.
163. Fairchild B.D. Expression of the erythropoietin receptor by trophoblast cell in the human placenta [Text] / B.D. Fairchild, K.P. Conrad // *Biol. Reprod.* - 1999. - Vol. 60. - P. 861-870.
164. Fish K.M. The induction of oxidizing agents in S-D rats chronically dosed with Arochlors 1016, 1242 and 1260 [Text] / K.M. Fish, J.B. Silkworth, J.F. Brown // *Organohalogen Compounds.* - 1997. - Vol. 34. - P. 296 - 300.
165. Fisher J.W. Adenosine A_{2A}, and A_{2B} receptor activation of erythropoietin prodaction [Text] / J.W. Fisher, J. Brookins // *Am. J. Physiol.* - 2001. - Vol. 281. - P. F826-F832.
166. Ghaffari S. Erythropoietin receptor signaling processes [Text] / S. Ghaffari, L. Huang, J. Zhang // *Erythropoietins and erythropoiesis.* - Basel: Birkhauser Verlag, 2003. - P. 65-85.
167. Giesy J.O. Dioxin-like and non-dioxin-like toxic effects of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for risk assessment [Text] / J.O. Giesy, K. Kannan // *Crit. Rev. Toxicol.* - 1998. - Vol. 28, № 6. - P. 511 - 569.
168. Graham G. Identification and characterization of an inhibitor of hematopoietic stem cell proliferation [Text] / G. Graham, E. Whicht // *Nature.* - 1990. - Vol. 344. - P. 442-444.
169. Grasman K.A. Effects of PCB 126 on thymocyte surface marker expression and immune organ development in chicken embryos [Text] / K.A. Grasman, L.L. Whitacre // *J. Toxicol. Environ. Health. Pt. A.* - 2001. - Vol. 62, № 3. - P. 191-206.

170. Gray L.E. Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring [Text] / L.E. Gray, J.S. Ostby // Toxicol. Appl. Pharmacol. - 1995. - Vol. 133. - P. 285 - 294.
171. Guo Y. Human health effects from PCBs and dioxin - like chemicals in the rice oil poisonings as compared with other exposure episodes [Text] / Y. Guo // Organohalogen Compounds. - 1999. - Vol. 42. - P. 241 - 243.
172. Guvenius D.M. Occurrence and pre - and postnatal transfer of PBDEs, PCBs and OH - PCBs in humans [Text] / D.M. Guvenius, A. Bergman, K. Noren // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 55. - P. 271 - 275.
173. Hardell L. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene in mothers to men with testicular cancer [Text] / L. Hardell, B. Bavel, G. Lindstrom // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 55. - P. 227 - 231.
174. Hess D. Functional characterization of highly purified human hematopoietic repopulating cells isolated according to aldehyde dehydrogenase activity [Text] / D. Hess, T.E. Meyerrose, L. Wirthlin // Blood. - 2004. - Vol. 104. - P. 1648- 1655.
175. Horii Y. Historical records of polychlorinated naphthalenes, - biphenyls, - dibenzo - p - dioxins, - dibenzofurans in a dated sediment core from lake Kitaura, Japan [Text] / Y. Horii, M. Okada, N. Yamashita // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 29 - 33.
176. Houweling D.A. Levels, trends and determinants of organohalogen compounds in breast milk in the Netherlands [Text] / D.A. Houweling, G.M. Steentjes, A. Dekken // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 54. - P. 337 - 341.
177. Hugla J.L. Effects of polychlorinated biphenyls on liver ultrastructure, hepatic monooxygenases, and reproductive success in the barbel / J.L. Hugla, J.P. Thome // Ecotoxicol. Environ. Saf. - 1999. - Vol. 42, № 3. - P. 265 - 273.

178. Jacobs M.N. An examination of recent findings from Seveso on the reproductive system and mechanisms of dioxin toxicity [Text] / M.N. Jacobs, D.F.V. Lewis // Hum. Exp. Toxicol. - 1998. - Vol. 17. - P. 469 - 534.
179. Kannan K. Polychlorinated biphenyls, dibenzo - pp - dioxins, dibenzofurans and DDE in White - Tailed Sea eagle livers from Eastern Germany [Text] / K. Kannan, K. S. Kumar, J. Falandysz // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 455 - 459.
180. Kato Y. Reduction of thyroid hormone levels by methylsulfonyl metabolites of tetra- and pentachlorinated biphenyls in male Sprague-Dawley rats [Text] / Y. Kato, K. Haraguchi, T. Shibahara // Toxicol. Sci. - 1999. - Vol. 48, № 1. - P. 51-54.
181. Keller J.R. Distinct and overlapping effects of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1- α) and transforming growth factor-beta (TGF- β) on hematopoietic progenitor stem cell growth [Text] / J.R. Keller, S.H. Bartelmes, F.W. Ruscetti // Blood. - 1994. - № 84. - P. 2175-2183.
182. Kerst M. Dioxin - like PCB and PCDD / PCDF in ambient air, grass, kale, and sewage sludge samples in Southern Germany [Text] / M. Kerst, U. Waller, L. Peichl // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 273 - 277.
183. Kim S.S. Antiestrogenicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) in immature female rat [Text] / S.S. Kim, S.H. Kim, G.S. Rhee // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 54. - P. 91 -95.
184. Kodavanti P.R. Congener-specific distribution of polychlorinated biphenyls in brain regions, blood, liver and fat of adult rats following repeated exposure to Arochlor-1254 [Text] / P.R. Kodavanti, T.R. Ward, E.C. Derr Yellin // Toxicol. Appl. Pharmacol. - 1998. - Vol. 153, № 2. - P. 199 - 210.

185. Koff A. Negativ regulation of G_1 in mammalian cells: Inhibition of cyclin E-dependent kinase by TGF- β_1 [Text] / A. Koff, M. Ohtsuki, K. Polyak // Science. – 1993. - № 260. - P. 536-541.
186. Koga N. Comparative study on metabolism of three tetrachlorobiphenyls with animal liver microsomes [Text] / N. Koga, T. Kanamaru, N. Oishi // Fukuoka. Igaku. Zasshi. - 1999. - Vol. 90, № 5. - P. 220 - 230.
187. Koga N. Metabolism of 2,3',4',5'- tetrachlorobiphenyl by cytochrome P450 from rats, guinea pigs and hamsters [Text] / N. Koga, N. Kikuchi, T. Kanamaru // Chemosphere. - 1998. - Vol. 37, № 9-12. - P. 1895 - 1904.
188. Kurtz A. A new candidate for the regulation of erythropoiesis-insulin-like growth factor-1 [Text] / A. Kurtz, W. Jelman, C. Bauer // FEBS Lett. - 1982. - Vol. 149. - P. 105-107.
189. Lee J.Y. Effect of 2,2',5,5'- tetrachlorobiphenyl on the antioxidant enzymes in neuronal sk - n - mc cells [Text] / J.Y. Lee, Y.H. Kim, W.H. Joo // Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 411-415.
190. Leonards P. PCBs in mustelids. Analysis, food chain transfer and critical levels. – Amsterdam: Academisch Proefschrift, 1997. – 210 p.
191. Level, sources and toxicity of polychlorinated biphenyls in the Italian diet [Text] / E. Zuccato, S. Calvarese, G. Mariani [et al.] // Chemosphere. - 1999. - Vol. 38, № 12. - P. 2753-2765.
192. Li D. Macrophage-associated erythropoiesis and lymphocytopoiesis in mouse fetal liver: ultrastructural and ISH analysis [Text] / D. Li, G. Wang, Z. Liu // Cell. Biol. Int. - 2004. - Vol. 28, № 6. - P. 457-461.
193. Ludewig G. Metabolites of biphenyls and halogenated biphenyls: reactivity of dihydroxylated biphenyls in vitro and in vivo [Text] / G. Ludewig, H -J. Lehmler, A. Bergman // Organohalogen Compounds. - 1999. -Vol. 42. - P. 455 - 458.
194. Lund B-O. The role of metabolism in the toxicokinetics of persistent organic pollutants [Text] / B-O. Lund // Organohalogen Compounds. – 1998. – Vol. 37. – P. 341-344.

195. Matsuoka K. A study on the morphology and function of erythroblastic islet [Text] / K. Matsuoka // Acta Med. Okayama. – 1965. – Vol. 19. – P. 161 – 176.
196. McKinney J.D. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues [Text] / J.D. McKinney, C.L. Waller // Environm. Helth Persp. – 1994. - Vol. 102, № 3. - P. 290-297.
197. Means R.T. Inhibition of murine erythroid colony formation in vitro interferon gamma and correction by interferon receptor immunoadhesion [Text] / R.T. Means, S.B. Krantz, G. Lina // Blood. - 1994. - № 83. - P. 911-920.
198. Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia [Text] / C. Michiels // J. Pathology. – 2004. – Vol. 164. – P. 1875-1882.
199. Mohandas N. Cell-Cell interactions and erythropoiesis [Text] / N. Mohandas // Blood Cells. - 1991. - Vol. 17. - P. 59-64.
200. Morishita E. Erythropoietin receptor is expressed in hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vivo glutamate-induced neuronal death [Text] / E. Morishita, S. Masuda, M. Nagao // Neurosci. - 1997. – Vol. 76. – P. 105-116.
201. Morse D.C. Polychlorinated Biphenyl - Induced Alterations of Thyroid Hormone Homeostasis and Brain Development in the Rat [Text] / D.C Morse // Doctoral Thesis of the Agricultural University. - Wageningen, 1995. - 175 p.
202. Muir T. Mechanisms of action involving reactive metabolites and oxidative stress: a theoretical and empirical review [Text] / T. Muir // Organoholagen Compounds. - 1999. - Vol. 42. - P. 459 - 463.
203. Neal R.A. The toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-D-dioxin in mammalian systems [Text] / R.A. Neal, J.R. Olson, T.A. Gasiewicz // Drug Metab. Rev. – 1982 – Vol.13, № 3. – P. 355 – 385.
204. Neubert D. Reflections on the assessment of the toxicity of “dioxons” for humans, using data from experimental and epidemiological studies [Text] / D. Neybert // Teratog. Carcinog. Mutagen. - 1997-98. - Vol. 17, № 4-5. - P. 157-215.

205. Olson J.R. Hepatic uptake and metabolism of 2,3,7,8-TCDD and 2,3,7,8-TCDF [Text] / J.R. Olson, B.P. McGarrigle, P.J. Gigliotti // Fund. Appl. Toxicol. – 1994. – Vol. 22, - P. 631-640.
206. Piper W.N. Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat [Text] / W.N. Piper, J.Q. Rose, P.J. Gehring // Environ. Health. Perspec. – 1973. – Vol. 5. – P. 241-244.
207. Policard A. Micropinocytosis and rhopheocytosis [Text] / A. Policard, M. Basis // Nature. - 1962. - Vol. 194, № 4823. - P. 110-111.
208. Prenant M. L'ilot erythroblastiques contribution a l'etude experimentale de l'erythropoiese des mammiferes [Text]. - Paris, 1977. – 132 p.
209. Prenant M. Maturation of erythroblastic bone marrow cells in mammals [Text] / M. Prenant // Biol. Cellulaire. - 1980. - Vol. 38. - P. 9-12.
210. Randall T.D. Characterization of a population of cells in the bone marrow that phenotypically mimics hematopoietic stem cells: Resting stem cells or mystery population? [Text] / T.D. Randall, I.L. Weissman // Stem Cells. - 1998. - Vol. 16. - P. 38.
211. Rich I. Extrarenal erythropoietin production by macrophages [Text] / I. Rich, W. Heit, B. Kubanek // Blood. - 1982. - Vol. 60. - P. 1007-1018.
212. Rich I.N. Erythropoietin production: a personal view [Text] / I.N. Rich // Exp. Hematol. - 1991. - Vol. 19. - P. 985-990.
213. Rich I.N. Introduction: developmental biology of erythropoiesis - Molecular, cellular, and developmental biology of erythropoietin and erythropoiesis [Text] / I.N. Rich, T.R.J. Lappin // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1994. - Vol. 718. - P. 123- 124.
214. Rogy M.A. Persistently elevated soluble tumor necrosis factor receptor [Text] / M.A. Rogy, S.M. Coyle, H.S. Oldenburg // J. Am. Coll. Surg. - 1994. - № 178. - P. 132-140.
215. Rose J.Q. The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single and repeated oral doses to the rat [Text] / J.Q. Rose, J.C. Ramsey, T.H. Wentzler // Toxicol. Appl. Phannacol. – 1976. – Vol. 36. – P. 209-226.

216. Schaar J. Effects of polychlorinated biphenyls on bone growth [Text] / J. Schaar, A. Bernstein, A. Kuchenhoff // *Organohalogen Compounds*. - 1999. - Vol. 42. - P. 369 - 370.
217. Schalm O.W. Normal values in blood of laboratory, fur-bearing, and miscellaneous zoo and wild animals [Text] / O.W. Schalm, N.C. Jain, E.I. Carroll // *Veterinary Hematology*. - Philadelphia: Lea & Febiger, 1975. - P. 235-240.
218. Semenza G.L. HIF-1 O₂ and 3 PHDs: horn animal cells hypoxia to the nucleus [Text] / G L. Semenza // *Cell*. – 2001. – Vol. 107. – P. 1-3.
219. Siren A.L. Erythropoietin and erythropoietin receptor in human ischemic/hypoxic brain [Text] / A.L. Siren, F. Knerlich, W. Poser // *Acta Neuropathol*. - 2001. – Vol. 101. – P. 271-276.
220. Sitnicka E. Transforming growth factor pi directly and reversibly inhibits the initial cell divisions of long-term repopulating hematopoietic stem cells [Text] / E. Sitnicka, F.W. Ruscetti, G.V. Priestley // *Blood*. - 1996. - Vol. 88, № 1. - P. 82-88.
221. Sonoda Y. Synergistic actions of stem cell factor and burst-promoting activities on proliferation of CD 34+ highly purified blood progenitors expressing HLA-DR or different levels of c-kit protein [Text] / Y. Sonoda, H. Sakabe, Y. Ohmisono // *Blood*. - 1994. - Vol. 84, № 12. - P. 4099-4106.
222. The biochemistry of tumor promotion and inhibition in PCB -dosed rats [Text] / J.F. Brown, K.M. Fish., J.B. Silkworth, B.A. Mays // *Organohalogen Compounds*. - 1999. - Vol. 42. - P. 441 - 444.
223. Ueno D. Global pollution monitoring of PCBs and organochlorine pesticides using skipjack tuna as a bioindicator [Text] / D. Ueno, S. Takahashi, A.N. Subramanian // *Dioxin 2002: proc. of 22nd Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs*. - Barcelona, 2002. - Vol. 53. - P. 423 - 427.
224. Udupa K.B. Studies on the kinetics of the erythroid colony-forming cell [Text] / K.B. Udupa, D.A. Lipschitz // *Brit. J. Haematol*. - 1986. - Vol. 14, № 5. – P. 343-50.
225. Variation of Non - Ortho Coplanar Pcbs, Polychlorinated Dibenzo - P - Dioxins and Dibenzofurans in the Atmosphere [Text] / Y. Kurokawa, T. Matsueda, M.

- Nakamura, K. Fukamachi // Dioxin 1999: proc. of 19th Int. symp. on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. - Italy, 1999. - Vol. 43. - P. 183-189.
226. Wagner W. Molecular evidence for stem cell function of the slow-dividing fraction among human hematopoietic progenitor cells by genome-wide analysis [Text] / W. Wagner, A. Ansorge, U. Wirkner // Blood. - 2004. - Vol. 104. - P. 675-686.
227. Webster D. Morphological and biochemical evaluation of RAW 264.7 cells exposed to polychlorinated biphenyl [Text] / D. Webster, H. Benghuzzi, M. Tucci // Biomed. Sci. Instrument. - 2000. - № 36. - P. 15-20.
228. Wenger R.H. Mammalian oxygen sensing, and gene regulation [Text] / R.H. Wenger // J. Exp. Biol. - 2000. - Vol. 203. - P. 1253-1263.
229. Weslenfelder C. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells [Text] / C. Weslenfelder, R. L. Baranowski // Kidney Int. - 2000. - Vol. 58. - P. 647-657.
230. Yamaji R. Brain capillary endothelial cell express two form of erythropoietin receptor mRNA [Text] / R. Yamaji, T. Okada, M. Moriya // Eur. J. Biochem. - 1996. - Vol. 239. - P. 494-500.
231. Yasuda Y. Estrogen-dependent production of thropoietin in uterus and its implication in uterine angiogenesis [Text] / Y. Yasuda, S. Masuda, M. Chikwna // J. Biol. Chem. - 2001. - Vol. 273. - P. 25381-25387.
232. Yokoyama T. Migration of erythroblastic islands toward the sinusoid as erythroid maturation proceeds in rat bone marrow [Text] / T. Yokoyama, T. Etoh, H. Kitagawa // J. Vet. Med. Sci. - 2003. - Vol. 65, № 4. - P. 449-452.
233. Yu A.W. Detection of functional and dimeric Activin A in human marrow microenvironment [Text] / A.W. Yu, Li Shao, N.L Frigon // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1994. - Vol. 718. - P. 285-299.
234. Zhang Y. Tumor necrosis factor is a physiologic regulator of hematopoietic progenitor cells [Text] / Y. Zhang, A. Harada, H. Bluethmann // Blood. - 1995. - Vol. 86, № 8. - P. 2930-2938.