

**Национальная академия наук Кыргызской Республики
Институт биотехнологии**

Диссертационный совет Д 03.10.418

На правах рукописи
УДК 591.145

ХАНТУРИНА ГУЛЬНАРА РАШИТОВНА

**Функциональные нарушения организма при отравлении
солями тяжелых металлов и их коррекция**

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Бишкек - 2012

**Работа выполнена в Карагандинском государственном
университете им. академика Е.А. Букетова
Министерства образования и науки Республики Казахстан**

Научные консультанты: д.б.н., профессор **Макашев Ербулат Капанович**
д.м.н., профессор **Джангозина Дарико Мукушевна**

Официальные оппоненты: д.б.н., профессор **Дюсембин Хабдрахман Дюсембинович**
д.б.н., профессор **Тулеуханов Султан Тулеуханович**
д.м.н., профессор **Какеев Бакир Аскаревич**

Ведущая организация: Санкт-Петербургский институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова

Защита диссертации состоится 11 апреля 2012 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д.03.10.418 при Институте биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики по адресу: 720071, Кыргызская Республика, г. Бишкек, проспект Чуй, 265

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Национальной академии наук Кыргызской Республики по адресу: 720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 265а.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Корчубекова Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Загрязненный атмосферный воздух, вода, продукты питания часто становятся не последними в ряду причин, вызывающих те или иные патологические процессы в живом организме. В связи с ростом промышленности население крупных индустриальных городов подвержено сильному воздействию высоких концентраций тяжелых металлов [Алдабергенов, 2002]. Для XXI столетия характерно развитие крупных промышленных комплексов для добычи полезных ископаемых, использование прогрессивных технологий во всех отраслях промышленного производства, что в значительной степени ухудшило общую экологическую обстановку на планете. В этой связи нередки случаи попадания токсических веществ в организм человека. При промышленном загрязнении окружающей среды создаются условия для повышенного поступления металлов в организм человека. При этом следует подчеркнуть, что многие наиболее распространенные в окружающей среде металлы относятся к числу микроэлементов, необходимых для нормального функционирования организма. Известно, что при избытке поступления металлов организм способен до определенного предела мобилизовать внутренние резервы для сохранения гомеостаза, но через какое-то время неизбежно наступает нарушение их обмена. [Ревич, 2004; Вострикова, Багрова, 2005].

Наиболее полно изучено патологическое влияние металлов на печень, почки, сердечно-сосудистую систему, систему крови, иммунную систему. Однако, такие металлы, как цинк, медь, кобальт, железо изучены в меньшей степени, мало изучено их накопление в организме, цитоморфологические нарушения, влияние на центральную нервную систему, практически не изученным остается влияние тяжелых металлов на лимфатическую систему. Если учесть то, что в окружающей среде эти элементы встречаются довольно часто, в концентрациях намного превышающих предельно допустимые, изучение их воздействия на организм представляется весьма актуальным.

Растительное сырье служит источником получения более трети всех лекарственных средств. Внимание к лекарственным средствам из растений возрастает из-за увеличения случаев непереносимости ряда синтетических препаратов и антибиотиков, возникновения побочных явлений при их применении. [Плетнева, Потапова, Скальный, 2004]. Повышенный интерес к биофлавоноидам связан с их биологическим действием, низкой токсичностью и широким распространением в природе. Биофлавоноиды достигают положительного эффекта за счет стабилизации мембран клеток и лизосом, нейтрализации токсических свободных радикалов, повышения активности эндогенной аскорбиновой кислоты, повышения регенераторных способностей клеток, антигипоксического, капилляроукрепляющего действия и др. [Баева, 2005].

Известны лимфогонные свойства препаратов «Кровохлебка» и «Манжетка». Так как одним из объектов нашего исследования была лимфатическая система, мы выбрали в качестве протекторов эти препараты,

тем более, что они обладают и мембранностабилизирующими свойствами и не оказывают побочного эффекта. Использование корректирующих препаратов с лечебно-профилактической целью позволит достигать положительного терапевтического эффекта при токсическом влиянии ксенобиотиков.

Связь темы диссертации с крупными научными программами, проводимыми научными учреждениями. Работа выполнена в рамках программы НИР № госрегистрации 0106РК00449; 2006-2008 гг.

Целью работы явилось изучение морфо-функциональных нарушений организма при действии солей металлов и обоснование принципов коррекции препаратами биофлавоноидного ряда. В соответствии с целью работы были сформулированы следующие **задачи**:

1. Определить накопление сульфатов цинка, меди, железа и кобальта в органах экспериментальных животных и на фоне корректоров.

2. Исследовать цитоморфологические изменения в тканях при интоксикации солями металлов и на фоне коррекции.

3. Изучить изменение поведенческих реакций у крыс при действии солей тяжелых металлов и вместе с биофлавоноидами.

4. Выявить изменения в крови, лимфе и моче при интоксикации солями тяжелых металлов и на фоне кровохлабки и манжетки.

5. Установить изменение сократительной активности гладкой мускулатуры грудного лимфатического протока и висцеральных лимфатических узлов при интоксикации солями тяжелых металлов и на фоне коррекции.

Научная новизна исследований. На основании проведенных исследований впервые:

- показаны высокие уровни накопления солей тяжелых металлов (цинк, медь, железо, кобальт) в органах у лабораторных животных при отравлении острыми и хроническими дозами этих металлов.

- исследованы цитоморфологические изменения различных органов и выявлены злокачественные клетки при действии данных металлов в сравнительном аспекте.

- установлено понижение двигательной и эмоциональной активности лабораторных животных на действие солей металлов в сравнении.

- выявлено негативное влияния солей тяжелых металлов на функциональные системы организма по результатам гематологических и биохимических показателей крови, транскапиллярный обмен белков, резистентность мембран эритроцитов, генотоксический эффект в сравнительном аспекте.

- показано угнетение сократительной активности гладких мышц висцеральных органов: грудного лимфатического протока и лимфатических узлов (брыжеечный, печеночный, почечный, шейный) при действии тяжелых металлов.

- обосновано протекторное действие препаратов биофлавоноидного ряда «Кровохлебка лекарственная» и «Манжетка обыкновенная» на накопление тяжелых металлов в органах, на морфологию клеток, на поведенческие реакции, на систему крови, транскапиллярный обмен белков, генетический аппарат, сократительную активность гладких мышц висцеральных органов при интоксикации солями цинка, меди, железа, кобальта.

Практическая значимость полученных результатов. Определены закономерности накопления во внутренних органах животных солей металлов в сравнении. Выявлены особенности функциональных изменений в организме в зависимости от сроков эксперимента и действия металлов в сравнении. Обнаружено угнетение сократительной активности грудного лимфатического протока и висцеральных лимфатических узлов крыс при отравлении солями металлов в сравнении. Показаны протекторные свойства биофлавоноидов при интоксикации солями тяжелых металлов

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Высокое накопление ионов цинка, меди, железа и кобальта обнаружено в печени, кишечнике, почках крыс при острой и хронической загрузке, где происходит связывание сульфатов металлов с сульфгидрильными группами в организме животных. Цитоморфологические изменения наиболее выражены в клетках ткани печени, почек и лимфатических узлах, что привело к образованию клеток злокачественного характера. Нарушение поведенческих реакций крыс привело к угнетению двигательной и эмоциональной активности.

2. При острой интоксикации солями цинка, меди и железа характерен: лейкоцитоз, эритропения, понижение концентрации гемоглобина в крови; при хронической: лейкопения, понижение уровня эритроцитов и гемоглобина. При острой интоксикации солями кобальта: лейкоцитоз, эритроцитоз, повышение концентрации гемоглобина; при хронической: лейкопения, эритроцитоз, повышение концентрации гемоглобина. Показано снижение резистентности мембран эритроцитов и увеличение количества микроядер в эритроцитах при отравлении солями металлов.

3. Увеличение содержания аланиноаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, креатинина и уменьшение мочевины в плазме крови животных в остром и хроническом эксперименте привело к нарушению функции печени, сердечной мышцы и почек. При отравлении солями цинка, меди и железа концентрация белка в крови и лимфе уменьшилась, объем плазмы по гематокриту увеличился, белок в моче увеличился, что показало усиление сосудистой проницаемости в почечных клубочках. При отравлении солями кобальта концентрация белка в крови понизилась, в лимфе и моче увеличилась, объем плазмы по гематокриту уменьшился, что привело к уменьшению возврата белков из тканей в кровь.

4. Понижение амплитуды и частоты сокращений привело к угнетению сократительной активности гладкой мускулатуры грудного лимфатического

протока и висцеральных лимфатических узлов при интоксикации солями тяжелых металлов.

5. Препараты «Кровохлебка лекарственная» и «Манжетка обыкновенная» явились эффективным средством для усиленного выведения солей металлов из организма, уменьшения отложения их в органах, обладающих лимфогонным, капилляроукрепляющим, антиоксидантным, антигипоксическим, противовоспалительным, противоопухолевым действием.

Личный вклад соискателя. Сбор и постановка экспериментов, обработка материалов, анализ данных, обобщение, интерпретация, выводы полностью принадлежат автору.

Апробация результатов исследования. Материалы настоящей работы были доложены на II Международной конференции «Актуальные проблемы экологии и природопользования в Казахстане и сопредельных территориях» (Павлодар, 2007); Kongresse Fachmesse «Okologische und Technologische aspekte der lebensversorgung» (Hannover, 2007); научно-практической конференции «Валихановские чтения» (Кокчетав, 2008); XIII научно-практической конференции «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» (Новокузнецк, 2008); международной конференции «Проблемы экологии и экологического образования в современных условиях» (Актюбинск, 2008); научной конференции «Научное пространство Европы-2008» (София, 2008); на конференции «Современные проблемы экологической физиологии» (Алматы, 2008); международной конференции «Научный потенциал мира-2008» (Przemysl, 2008); международной конференции «Образование и наука в 21 веке-2008» (София, 2008); на конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии» (Новосибирск, 2008); на конференции «Наука и ее роль в современном мире» (Караганда, 2009; 2010); V международной научно-практической конференции «Эффективные инструменты современных наук – 2009» (Прага, 2009); международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2009; 2010); международной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине» (Париж, 2009), международной конференции «Актуальные научные разработки-2010» (Przemysl, 2010); международной конференции «Наука и ее роль в современном мире» (Караганда, 2010); международной конференции «Современные научные достижения-2010» (Прага, 2010); VI международной конференции «Основные проблемы современной науки-2010» (София, 2010); международной конференции «Современные наукоемкие технологии» (Египет, 2011); международной конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Таиланд, 2011); международной конференции «Новые научные достижения-2011» (София, 2011); X междуна. конференции «Фундамент. проблемы лимфологии и клеточной биологии» (Новосибирск, 2011); Межд. науч-практ. конф.

«Современная ботаника» (Караганда, 2011); International Scientific Conference «Fundamental researches» (Dominican Republic, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 62 научные работы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 269 страницах машинописного текста, состоит из общей характеристики работы, 3 глав с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, списка использованных источников, включающих 560 наименований, приложения. Работа иллюстрирована 16 рисунками и содержит 48 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 приведен обзор научной литературы по изучаемой проблеме. Проанализированы современные методологии и подходы к изучению действия тяжелых металлов, влияющих на организм человека и животных. Показаны изменения в лимфатической системе под воздействием различных негативных факторов, а также протекторные свойства биофлавоноидов, оказывающих положительное влияние на организм при отравлении тяжелыми металлами.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследований. Исследования проводили на 452 белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 гр. Животные были разделены на 7 групп.

Первая группа - контрольные крысы (n=72). Вторая группа – животные (n=62), затравленные per os острыми дозами (LD₅₀) солей металлов (цинк - 100 мг/кг, медь – 140 мг/кг, железо - 100 мг/кг, кобальт – 80 мг/кг). Третья группа состояла из крыс (n=63), затравленных острыми дозами солей тяжелых металлов (цинк, медь, железо, кобальт) на фоне препарата «Кровохлебка» (10 мг/кг). Четвертая группа состояла из животных (n=65), затравленных острыми дозами солей тяжелых металлов (цинк, медь, железо, кобальт) на фоне препарата «Манжетка» (10 мг/кг). Пятая группа – крысы (n=63), затравленные per os хроническими 3-х месячными дозами Zn (10 мг/кг), Cu (15 мг/кг), Fe (10 мг/кг), Co (8 мг/кг). Шестая группа – крысы (n=63), получившие хронические дозы металлов и последние полтора месяца вместе с металлами препарат кровохлебки (10 мг/кг). Седьмая группа – крысы (n=64), получившие хронические дозы металлов и последние полтора месяца вместе с металлами препарат манжетки (10 мг/кг). Растворы солей металлов вводили в пищевод животных в количестве 1 мл специальным наконечником, который надевался на шприц.

Использован метод определения тяжелых металлов в органах экспериментальных животных на атомно-абсорбционном спектрометре МГА-915 с электротермической атомизацией [Намазбаева, 2007]. Цитоморфологические исследования проводили по окраске Папаниколау. Применяли набор реагентов для окраски цитологических препаратов набором «Диахим-ЦитоСтейн-Пап» [Петрова, 1985]. Использовали метод «Открытого поля» для изучения влияния тяжелых металлов на поведенческие реакции грызунов [Коплик, 1996]. Кровь для цитологического анализа брали из хвоста животного и определяли содержание гемоглобина,

количество эритроцитов и лейкоцитов. Количество гемоглобина определяли гемоглобинцианидным методом, содержание эритроцитов унифицированным методом с 0,9% раствором хлорида натрия, содержание лейкоцитов унифицированным методом подсчета в счетной камере Горяева [Козловская, Мартынова, 1975]. Для биохимических исследований забор осуществляли из сонной артерии, лимфу собирали из грудного лимфатического протока, мочу собирали в мочесборники. Определяли активность ферментов – (АЛТ, АСТ), содержание общего белка в плазме крови, лимфе и моче, содержание глюкозы, мочевины, креатинина. Биохимические показатели крови и лимфы определяли на биохимическом анализаторе SCREEN MASTER компании HOSPITEX DIAGNOSTICS. Применяли следующие методы: активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы – методом Рейтмана-Френкеля, общий белок – биуретовым методом, глюкозу – глюкооксидазным методом, мочевины – унифицированным методом по цветной реакции с диацетилмонооксимом, креатинин – методом Яффе с депротеинизацией. [Камышников, 2003]. Устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу определяли хемилюминесцентным методом. [Кулкыбаев, 2004]. Для оценки цитогенетического гомеостаза опытных групп животных использовали микроядерный тест, предложенный Паппенгеймом. Микроядра учитывали в эритроцитах периферической крови [Бердина, 2001].

Сократительную активность изолированного органа животного изучали по общепринятой методике [Блаттнер, 1983]. Изометрическое напряжение препаратов регистрировали при помощи механотрона 6МХ-1С на персональном компьютере Pentium-IV. Полученные результаты статистически обработаны с использованием программы Microsoft Excel с учетом критерия Стьюдента, зарегистрированные изменения показателей считали достоверными при $p < 0,05$ [Лакин, 1990].

ГЛАВА 3. Результаты исследования

3.1 Накопление солей тяжелых металлов в органах животных и на фоне корректоров

В результате исследования при острой, одноразовой загрузке по сравнению с контрольной группой крыс было выявлено, что во второй группе животных накопление солей цинка в ткани печени было больше в 17 раз; в кишечнике в 13 раз; в легких в 10 раз; в сердце в 4,6 раза; в ткани почек в 2 раза; в мозге в 2 раза; в печеночных лимфатических узлах в 4,5 раз; в шейных в 16 раз; в брыжеечных узлах в 20 раз; в почечных в 12 раз. При медной интоксикации накопление в печени было больше в 27 раз; в кишечнике в 17 раз; в легких в 8 раз; в почках в 6,7 раз; в сердце в 6,3 раза; в мозге в 3 раза; в шейных лимфатических узлах в 15 раз; в печеночных в 7,6 раз; в брыжеечных в 15 раз; в почечных узлах в 9,7 раз (таблица 1). При интоксикации солями железа накопление металла в печени увеличилось в 29 раз; в кишечнике в 13; в легких в 5,5; в почках в 3,4; в мозге в 2,5; в сердце в 2; в печеночных лимфатических узлах в 2,6 раза; в шейных в 5,5 раз; в брыжеечных в 2,3 раза; в почечных узлах в 1,5. При отравлении солями

кобальта накопление металла было больше в печени в 30 раз; в кишечнике в 10,5; в почках в 7,1; в легких в 6,8; в мозге в 1,2; в сердце в 2,8; в шейных лимфатических узлах в 2,2; в печеночных в 2; в брыжеечных узлах в 2 раза; в почечных узлах в 2,6 раз в сравнении с контролем.

При хронической 3-х месячной загрузке было выявлено, что в пятой группе крыс по сравнению с первой группой накопление солей цинка в ткани печени было больше в 41 раз; в кишечнике в 43; в почках в 49; в легких в 2,3; в мозге в 20; в сердце в 35; в печеночных лимфатических узлах в 29 раз; в почечных в 10 раз; в шейных в 22 раза; в брыжеечных узлах в 25 раз. Накопление меди в органах животных было выше: в печени в 45 раз; в мозге в 33 раза; в кишечнике в 16; в легких в 3; в сердце в 48; в почках в 34 раза; в печеночных лимфатических узлах в 37; в шейных узлах в 18; в брыжеечных узлах в 26 раз; в почечных узлах в 15 раз (таблица 2).

Ионы металлов, проникая в кровоток, распространяются по организму и резорбируются в органах. Они в первую очередь попадают в органы с малой массой от массы тела (мозг, легкие, сердце, печень, почки), где за минуту протекает 70% объема минутного сердечного выброса крови. Малая толщина слизистых и хорошее кровоснабжение делают наиболее вероятным их проникновение через стенку тонкой кишки и других органов. Ионы металлов через воротную вену попадают в печень. Через стенки синусоидов они проникают из крови в гепатоциты, где часть их фагоцитируется купферовскими клетками, а часть выводится через желчевыводящие пути в кишечник, где происходит их частичная реабсорбция и повторное поступление в печень (цикл печеночной рециркуляции). Часть солей металлов из тонкого кишечника поступает в толстый и далее с калом выводится наружу. Из крови соли металлов захватываются почками и выводятся с мочой. Фильтрация осуществляется в капиллярном отделе кровеносного русла (гломерулярный аппарат почек).

Для понимания сущности избирательного взаимодействия металлов с более сложными биосистемами – белками, ферментами, нуклеиновыми кислотами, а также с аминокислотами важна роль поляризуемости катиона металла и аденда. Поляризуемость определяет степень сродства металла с различными группами белков, насыщение координационных связей и избирательность токсического действия. В результате взаимодействия происходит связывание сульфидов металлов с сульфгидрильными группами в организме животных. Характерной особенностью токсичных элементов является незаполненность наружной и лежащей под ней орбит электронами, чем ниже симметрия кристаллической решетки, тем выше токсичность.

Таблица 1 - Накопление солей цинка, меди, железа, кобальта при острой затравке и на фоне препаратов кровохлебки и манжетки

Показатели	Контроль	Цинк	Цинк + Кров.	Цинк + Манж	Контроль	Медь	Медь + кров.	Медь + манж.	Контроль	Железо	Жел. + кров	Жел+ Манж	Контроль	Кобальт	Коб.+ кровох	Коб.+ Манж.
Печень мкг/г	0,002 ± 0,04	0,35 ± 0,08**	0,09 ± 0,03*	0,08 ± 0,01*	0,009 ± 0,03	0,55 ± 0,12**	0,04 ± 0,01*	0,04 ± 0,06*	0,002 ± 0,04	0,50 ± 0,09**	0,06 ± 0,07*	0,07 ± 0,01**	0,0022 ± 0,03	0,72 ± 0,10**	0,06 ± 0,06**	0,03 ± 0,04***
Почка мкг/г	0,01 ± 0,004	0,22 ± 0,09**	0,03 ± 0,01*	0,02 ± 0,03*	0,009 ± 0,002	0,65 ± 0,05**	0,07 ± 0,02**	0,05 ± 0,05**	0,009 ± 0,001	0,46 ± 0,06**	0,11 ± 0,05*	0,04 ± 0,06**	0,011 ± 0,004	1,0 ± 0,09**	0,05 ± 0,07**	0,08 ± 0,07**
Кишка мкг/г	0,005 ± 0,001	0,72 ± 0,05**	0,07 ± 0,02**	0,05 ± 0,01**	0,005 ± 0,002	0,90 ± 0,08**	0,08 ± 0,01**	0,07 ± 0,02**	0,004 ± 0,001	0,68 ± 0,06**	0,06 ± 0,09**	0,07 ± 0,01**	0,007 ± 0,002	0,81 ± 0,10**	0,08 ± 0,03**	0,05 ± 0,07***
Легкие мкг/г	0,008 ± 0,04	0,39 ± 0,05**	0,06 ± 0,02**	0,08 ± 0,04**	0,008 ± 0,04	0,75 ± 0,06**	0,06 ± 0,02**	0,05 ± 0,01**	0,007 ± 0,04	0,46 ± 0,05**	0,05 ± 0,03**	0,04 ± 0,07**	0,01 ± 0,02	0,58 ± 0,06**	0,07 ± 0,02**	0,07 ± 0,01***
Мозг, мкг/г	0,028 ± 0,01	0,60 ± 0,04**	0,06 ± 0,04**	0,07 ± 0,09**	0,002 ± 0,004	0,084 ± 0,07**	0,06 ± 0,09**	0,06 ± 0,01**	0,027 ± 0,01	0,56 ± 0,04**	0,07 ± 0,07**	0,06 ± 0,09**	0,03 ± 0,04	0,67 ± 0,04**	0,05 ± 0,04**	0,04 ± 0,04***
Сердце мкг/г	0,009 ± 0,005	0,22 ± 0,03**	0,05 ± 0,02**	0,038 ± 0,03**	0,008 ± 0,003	0,3 ± 0,03**	0,06 ± 0,05**	0,064 ± 0,07**	0,008 ± 0,005	0,24 ± 0,02**	0,064 ± 0,04**	0,056 ± 0,05**	0,01 ± 0,002	0,38 ± 0,04**	0,047 ± 0,05**	0,03 ± 0,03***

Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой и второй группами животных

Таблица 2 - Накопление солей цинка, меди, железа, кобальта при хронической загрузке и на фоне препаратов кровохлебки и манжетки

Показатели	Контроль	Цинк	Цинк + Кров.	Цинк + Манж	Контроль	Медь	Медь + Кров.	Медь + Манжетка	Контроль	Железо	Жел. + Кров.	Жел+ Манж	Контроль	Кобальт	Коб.+ кровох.	Коб.+ Манж.
Печень мкг/г	0,002 ±0,04	2,0± 0,32* *	0,88± 0,17* *	0,79± 0,24* *	0,001 9 ±0,03	2,02± 0,22* **	1,06± 0,20* *	0,87± 0,23* *	0,002 ±0,04	1,02± 0,06* **	0,53± 0,14* *	0,32± 0,07** *	0,0022 ± 0,03	2,15± 0,20** *	1,20± 0,29* *	1,13± 0,33* *
Почка мкг/г	0,01± 0,004	1,99± 0,21* **	0,89± 0,21* *	0,64± 0,2** *	0,009 ± 0,002	2,17± 0,18* **	0,7± 0,1** *	0,99± 0,16* **	0,01± 0,004	1,69± 0,1** *	1,02± 0,04* **	0,88± 0,06** *	0,011± 0,004	3,12± 0,85** *	2,12± 0,28* *	2,06± 0,16** *
Кишк амкг/ г	0,009 ± 0,005	2,4± 0,27* **	1,04± 0,22* *	0,95± 0,15* **	0,005 1± 0,002	2,99± 0,23* **	1,25± 0,24* **	1,21± 0,20* **	0,009 ± 0,005	2,13± 0,12* **	0,50± 0,11* **	0,57± 0,11** *	0,007± 0,002	2,28± 0,14** *	0,49± 0,18** *	0,29± 0,08*** *
Легкое, мкг/г	0,008 ±0,04	1,27± 0,08* **	0,54± 0,15* *	0,42± 0,06* **	0,008 ±0,04	2,65± 0,07* **	0,30± 0,05* **	0,11± 0,005 ***	0,008 ±0,04	0,68± 0,05* **	0,41± 0,08* *	0,24± 0,1** *	0,01± 0,02	1,01± 0,1*** *	0,77± 0,04* *	0,49± 0,1** *
Мозг, мкг/г	0,028 ±0,01	1,45± 0,22* **	0,96± 0,18* **	0,31± 0,006 ***	0,002 6±0,0 4	2,09± 0,07* **	0,91± 0,03* **	0,56± 0,08* **	0,028 ±0,01	0,84± 0,05* **	0,10± 0,03* **	0,05± 0,07** *	0,03± 0,04	1,06± 0,1*** *	0,24± 0,09** *	0,09± 0,03*** *
Сердце, мкг/г	0,005 ±0,00 1	1,18± 0,23* **	0,68± 0,12 *	0,59± 0,08* *	0,008 7± 0,003	2,12± 0,09* **	0,59± 0,08* **	0,41± 0,02* **	0,005 ±0,00 1	0,70± 0,12* **	0,08± 0,03* **	0,06± 0,06** *	0,01± 0,002	1,04± 0,13** *	0,39± 0,11** *	0,34± 0,04*** *

Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой и пятой группами животных

При остром и хроническом отравлении наибольшее накопление ионов металлов было в последовательности: кобальт, медь, цинк, железо.

Накопление в органах в порядке убывания наблюдали в последовательности: печень, кишечник, почки, мозг, сердце, лимфатические узлы, легкие. Накопление солей металлов наблюдали в большей степени в печени, кишечнике, почках крыс, в меньшей в лимфатических узлах, легких. Ионы металлов, проникая через кишечник в органы животных, задерживаются в клетках паренхимы, и в меньших количествах выводятся через лимфатические капилляры в лимфатические узлы.

На фоне препаратов кровохлебка и манжетка достоверно уменьшилось содержание металлов в исследуемых органах, что показало положительное протекторное действие данных препаратов. Препарат «Манжетка» в большей степени оказывал протекторное действие, уменьшая содержание солей металлов в органах, за счет большего выведения солей металлов из органов экспериментальных животных. Под действием препаратов уменьшение накопления металлов в органах свидетельствует об уменьшении их захвата тканями этих органов.

3.2 Цитоморфологические исследования при хронической интоксикации солями тяжелых металлов и на фоне коррекции

В тонком кишечнике при интоксикации солями металлов в препаратах были обнаружены ядра клеток овальной, неправильной, уродливой формы с наличием гипертрофированных нуклеол. Местами встречалось нагромождение клеток, стертость клеточных границ, выраженная пролиферация эпителия с атипией клеток, злокачественные новообразования.

В кишечных лимфатических узлах обнаружены атипичные клетки злокачественного характера.

У крыс в печени наблюдали злокачественную атипичность эпителиальных клеток (Рис. 1).

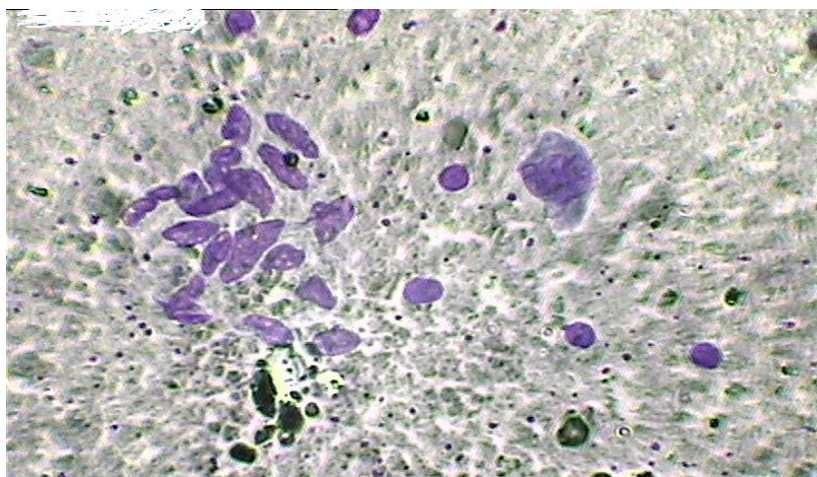


Рис. 1 - Злокачественная атипичность клеток печени крыс при медной хронической интоксикации

В печеночных лимфатических узлах при отравлении металлами обнаружена злокачественная атипия клеток. В ткани почек при отравлении металлами обнаружены атипичные клетки. В почечных лимфатических узлах обнаружены злокачественные атипичные ретикулярные клетки с крупными ядрами. В ткани легких при интоксикации металлами обнаружены скопления эпителиальных клеток с крупными ядрами, с 1-2 ядрышками, что показало гиперплазию эпителия с атипией клеток и аденокарциному. В клетках мозга наблюдали злокачественную атипию клеток. В шейных лимфатических узлах резко выраженная пролиферация лимфоидных элементов, гемоцитобластоз. В сердечной мышце были обнаружены скопления эпителиальных клеток вытянутой формы, с эксцентрично расположенным ядром, с грубой структурой хроматина, атипия клеток.

В ходе проведения цитоморфологических исследований нарушения обнаружены в клетках паренхимы кишечника, печени, легких, мозге, печеночных, кишечных, шейных лимфатических узлах. Здесь были выявлены клетки злокачественного характера, подозрение на рак, аденокарцинома. В паренхиме клеток сердечной мышцы, почках, почечных лимфатических узлах злокачественные изменения выявлены в меньшей степени, наблюдаются атипичные клетки, пролиферация (разрастание клеток), гиперплазия (разрастание ткани), но при медной интоксикации в почках и почечных лимфатических узлах были обнаружены злокачественные атипичные клетки. В максимальной степени при отравлении металлами пострадали клетки паренхимы кишечника и печени, что согласуется с данными накопления металлов в органах. Наибольшие изменения в клетках были выявлены при отравлении солями меди и кобальта, несколько меньшие при интоксикации ионами цинка и железа.

Биофлавоноиды повышают регенераторные способности клеток, применяются для повышения эффективности цитостатической терапии в онкологической практике. Механизм противоопухолевого действия флавоноидов связан с их способностью понижать активность цитоплазматической и митохондриальной АТФ-аз, что вызывает дефицит АДФ и неорганического фосфата, вследствие чего ингибируется гликолиз и подавляется развитие опухолевых клеток. На фоне препаратов биофлавоноидного ряда (кровохлебка и манжетка) нарушенные функции органов на клеточном уровне восстановились, что свидетельствует о положительных протекторных свойствах данных препаратов.

3.3 Поведенческие реакции крыс при интоксикации солями тяжелых металлов и на фоне корректоров

При отравлении солями металлов подавлялись двигательный, эмоциональный и исследовательский компоненты поведения. Воздействие сульфатов металлов способствовало развитию заторможенного состояния у животных (Таблица 3).

Таблица - 3 Изменения поведенческих реакций у лабораторных крыс при хронической затравке солями металлов и на фоне действия препаратов кровохлебки и манжетки

Показатели	Конт роль	Цинк	Цинк+ Кровох	Цинк+ Манж.	Медь	Медь+ Кровох.	Медь+ Манж.
Локомоция	21,6± 3,16	11,6± 0,6**	12,5± 1,03	16,9± 0,98***	9,3± 1,39**	11,3± 1,28	15,3± 1,59*
Стойка	7,44± 0,80	2,11± 0,39***	4,44± 0,72**	4,33± 0,49**	1,77± 0,37***	4,66± 0,87*	5,55± 0,83*
Груминг	4,11± 0,65	1,77± 0,51*	2,33± 0,38	2,88± 0,39	1,0± 0,27**	2,77± 0,62*	3,44± 0,49**
Уринация	0,44± 0,16	0,22± 0,13	0,33± 0,15	0,33± 0,15	0,22± 0,41	0,44± 0,16	0,44± 0,16
Дефекация	1,33± 0,38	1,11± 0,33	1,22± 0,26	1,33± 0,31	0,77± 0,26	1,22± 0,34	1,22± 0,30
Показатели	Конт роль	Железо	Железо+ кров.	Железо+ Манж.	Кобальт	Кобальт +кров.	Кобальт+ Манж
Локомоция	21,6± 3,16	16,2± 1,0	19,4± 2,68	18,0± 1,73	14,6± 0,79*	14,5± 1,07	19,8± 1,6*
Стойка	7,44± 0,80	3,8± 0,33**	4,5± 0,22	5,1± 0,53*	2,8± 0,65***	3,5± 0,52	4,6± 0,41*
Груминг	4,11± 0,65	2,2± 0,53*	3,1± 0,55	3,5± 0,44	1,7± 0,34**	2,1± 0,48*	2,7± 0,51*
Уринация	0,44± 0,16	0,3± 0,15	0,3± 0,15	0,3± 0,15	0,2± 0,13	0,3± 0,15	0,4± 0,16
Дефекация	1,33± 0,38	1,1± 0,33	1,2± 0,26	1,3± 0,31	1,0± 0,35	1,0± 0,44	1,2± 0,46
Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой и пятой группами животных							

В большей степени нарушались двигательная активность и груминг; в меньшей степени эмоциональная активность. При острой затравке солями тяжелых металлов изменения в поведении крыс были сильнее, чем при хронической, что показывает более значительные нарушения в высшей нервной деятельности. Это свидетельствует о наступлении фазы краткосрочной адаптации высшей нервной деятельности (ВНД) к токсическому действию солей металлов при хронической интоксикации.

Данные поведенческих реакций крыс при отравлении ионами меди и кобальта согласуются с данными накопления ионов металлов в клетках головного мозга и цитоморфологических исследований, где наблюдали в клетках мозга злокачественные новообразования, которые приводили к нарушению поведения животных, проявляющиеся в снижении двигательной и эмоциональной активности. При отравлении солями цинка и железа накопление в клетках мозга данных металлов было меньше, цитоморфологические результаты показали атипичные клетки без злокачественности, нарушения поведенческих реакций крыс были менее выражены.

На фоне препаратов кровохлебки и манжетки снижался токсический эффект солей металлов на ВНД, проявляющийся в нормализации поведенческих реакций крыс. Восстановление поведенческих реакций животных отмечали лучше на фоне препарата манжетки.

3.4 Изменение в крови, лимфе и моче при интоксикации солями металлов и их коррекция

3.4.1 Гематологические показатели при отравлении солями тяжелых металлов и на фоне флавоноидов

При острой интоксикации солями цинка, меди, железа выявлен лейкоцитоз, понижение количества эритроцитов, понижение концентрации гемоглобина. При интоксикации солями кобальта обнаружен лейкоцитоз, эритроцитоз, повышение концентрации гемоглобина в крови. При острой интоксикации, нарушения в большей степени наблюдали в порядке убывания в лейкоцитах: кобальт, железо, медь, цинк; в эритроцитах: железо, медь, кобальт, цинк; гемоглобина: цинк, медь, железо, кобальт. Увеличение количества лейкоцитов наблюдается при интоксикации. Уменьшение количества эритроцитов и понижение гемоглобина в крови животных (анемия) свидетельствует о недостаточном образовании эритроцитов в костном мозге при отравлении. При кобальтовой интоксикации повышенное содержание эритроцитов и увеличение концентрации гемоглобина указывает на повышение вязкости периферической крови. Это произошло в результате выпотевания жидкой части крови в связи с увеличением проницаемости гисто-гематических барьеров. Препараты кровохлебки и манжетки содержат в своем составе витамин С и применяются при лечении анемии. При хронической интоксикации нарушения в системе крови в порядке убывания выявили в последовательности: лейкоциты - кобальт, медь, железо, цинк; эритроциты - железо, кобальт, медь, цинк; гемоглобин - кобальт, железо, медь, цинк. При хронической цинковой, медной и железистой интоксикации выявлены: лейкопения, понижение уровня эритроцитов и гемоглобина. Лейкопения свидетельствует о подавлении лейкоцитопоэза при интоксикациях, развивается в тех случаях, когда имеется обширное разрушение лимфоидной ткани – при раке, грануломах, саркомах лимфатических желез. Уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови – анемия, свидетельствует о недостаточном

образовании эритроцитов в костном мозге (при интоксикациях), а также о чрезмерном их разрушении в органах и периферической крови. При хронической интоксикации солями кобальта – лейкопения, эритроцитоз, повышение содержания гемоглобина. Эритроцитоз происходит при сгущении крови из-за потери жидкой части крови организмом, а также при нарушении окислительных процессов из-за недостатка кислорода.

Биофлавоноиды достигают положительного терапевтического эффекта за счет стабилизации мембран клеток, антигипоксического действия. Препараты кровохлебки и манжетки приблизили уровень кровяных клеток к контрольным значениям, что показало, что эти препараты обладают протекторными свойствами. Препарат манжетки лучше восстанавливал нарушения в периферической крови животных по сравнению с кровохлебкой (Таблица 4).

Таблица 4 - Изменение гематологических показателей крови у лабораторных крыс при хронической загрузке цинком, медью, железом, кобальтом и на фоне действия препарата «Манжетка»

Показатели	Контроль	Цинк	Цинк+ Манж.	Медь	Медь+ Манж.	Железо	Железо+Ман.	Кобальт	Кобальт+Ман.
Лейкоциты $10^9/л$	7,42±0,46	3,02±0,07** *	5,54±0,96** *	2,58±0,10**	5,61±0,12***	2,66±0,07**	4,27±0,18**	2,48±0,18***	3,76±0,26**
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	6,5±0,17	5,01±0,66** *	6,37±0,21** *	4,36±0,2** *	5,61±0,16***	3,54±0,39** *	5,65±0,24**	8,7±0,41***	7,13±0,46*
Гемоглобин (г/л)	131,8±2,1	125,4±4,36	129,6±2,40	114,8±2,17**	128,3±1,88**	114,51±14,8	128,9±9,90	203,43±3,99*	151,82±9,28** *
Примечание - * ($p<0,05$); ** ($p<0,01$); *** ($p<0,001$) – достоверность по сравнению с первой и пятой группами животных									

3.4.2 Резистентность мембран эритроцитов крыс под действием солей металлов и протекторов

При острой и хронической интоксикации металлами (цинк, медь, железо, кобальт) разрушались мембраны эритроцитов лабораторных крыс, что говорит о проявлении токсического эффекта на организм животных. Действие солей тяжелых металлов повышало содержание гемолизированных эритроцитов за счет нарушения физиологического состояния липидов мембран. В большей степени острому токсичному действию подвергались животные, отравленные солями меди, кобальта и цинка, несколько меньше солями железа. Соли меди в большей степени оказывали повреждающее действие на мембраны клеток эритроцитов, что согласуется с данными

цитоморфологических исследований, поведенческих реакций, накопления в органах, гематологических показателей.

Препараты «Кровохлебка» и «Манжетка» достигали положительного терапевтического эффекта путем стабилизации мембран клеток, нейтрализации токсических свободных радикалов. Механизм действия связан с ингибированием активации свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов клеточных мембран, коррекцией кислородзависимых патологических состояний, стимуляцией процессов регенерации. В результате тормозится процесс разрушения клеточных мембран, снижается проницаемость сосудов, улучшается микроциркуляция. При действии препаратов снижался токсический эффект солей тяжелых металлов на клетки крови крыс. На фоне препарата манжетки резистентность эритроцитов повышалась в большей степени, по сравнению с кровохлебкой (Таблица 5).

3.4.3 Цитогенетические нарушения при интоксикации солями тяжелых металлов и их коррекция

Было выявлено, что при острой и хронической интоксикации животных сульфатами тяжелых металлов увеличилось количество эритроцитов с микроядрами по сравнению с контролем. Это показало быстрое распределение металлов по тканям, органам и клеткам, что привело к развитию токсического эффекта на уровне бластных кроветворных клеток, следствием чего является развитие цитогенетических нарушений.

Депонируемые в эритроцитах соли металлов, вызывали патологические изменения в функционировании генетического аппарата эритроцитов. Механизм токсического действия связан с блокированием тиоловых групп ДНК-полимеразы, что приводило к дефективности генетического материала из-за нарушений в процессах митоза, синтеза и распаривания ДНК. Нарушение в митозе приводило к хромосомным абберациям, которые вели к образованию микроядер.

Нарушения в большей степени проявлялись в последовательности: кобальт, медь, цинк и железо. При острой интоксикации наибольшее повреждающее действие на эритроциты оказывали в порядке убывания металлы в последовательности: $Co \rightarrow Cu \rightarrow Fe \rightarrow Zn$. При хронической интоксикации тяжелыми металлами наибольшее появление эритроцитов с микроядрами наблюдались в порядке убывания в следующей последовательности: $Co \rightarrow Cu \rightarrow Zn \rightarrow Fe$. Повышение числа микроядер, определяемое в эритроцитах периферической крови при действии на

Таблица 5 – Показатели резистентности мембран эритроцитов при острой и хронической загрузке солями металлов и на фоне препаратов «Кровохлебка» и «Манжетка»

Показатели	Контроль	ZnSO ₄	Zn+ кров.	Zn+ манж.	CuSO ₄	Cu+ кров.	Cu+ манж.	FeSO ₄	Fe+ кров.	Fe+ манж.	CoSO ₄	Co+ кров.	Co+ манж.
гемолиз, % ЛД ₅₀	4,68± 0,4	10,28 ±1,0 ***	8,7± 0,37*	7,95± 0,27*	12,12± 2,28***	7,44± 0,34*	7,08± 0,28*	10,06 ±1,07 **	10,13± 0,98	8,43± 0,44**	11,13 ± 1,98**	10,70± 0,40	9,15± 0,36*
Гемолиз, % ЛД ₁₀	4,68± 0,37	10,21 ±2,68 ***	10,01± 1,07	5,34± 1,49** *	11,39± 1,04***	9,67± 0,74	8,34± 0,60**	10,16 ±0,23 ***	9,85±1, 29	9,45±0, 37	14,08 ±1,64 ***	9,21±0, 36*	6,91± 0,26* *
Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой, второй и пятой группами животных													

Таблица 6 - Изменение количества микроядер эритроцитов у крыс при острой и хронической загрузке солями металлов и на фоне действия препаратов «Кровохлебка» и «Манжетка»

Показатели	Контроль	ZnSO ₄	Zn+ кров.	Zn+ манж.	CuSO ₄	Cu+ кров.	Cu+ манж.	FeSO ₄	Fe+ кров.	Fe+ манж.	CoSO ₄	Co+ кров.	Co+ манж.
микроядра, ЛД ₅₀	0,27± 0,04	0,4± 0,02*	0,36± 0,02	0,38± 0,02	0,5± 0,03***	0,41± 0,02*	0,38± 0,01**	0,43± 0,05*	0,29± 0,02*	0,27± 0,01*	0,55± 0,02** *	0,37± 0,03**	0,39± 0,02*
микроядра, ЛД ₁₀	0,27± 0,04	0,52± 0,03** *	0,45± 0,01*	0,4± 0,01**	0,59± 0,02***	0,38± 0,02** *	0,39± 0,01***	0,48± 0,02** *	0,31± 0,01***	0,3± 0,01***	0,63± 0,02** *	0,47± 0,02** *	0,41± 0,01* **
Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой, второй и пятой группами животных													

организм металлов, в большей степени выражено при длительном воздействии токсического агента и характеризует мутагенное их действие, вызванное нарушением структуры молекул нуклеиновых кислот. Эти данные согласуются с данными наших цитоморфологических исследований, где выявлены злокачественные образования в тканях органов животных.

Биофлавоноиды стабилизируют мембраны клеток, повышают регенераторные способности клеток. У животных, получивших параллельно с металлами препараты кровохлебки и манжетки была показана эффективность комплексообразующих свойств биофлавоноидов за счет купирования токсического действия металлов на структуру ДНК клеток экспериментальных животных (Таблица 6).

3.4.4 Биохимические показатели при действии солей металлов и корректоров

При острой и хронической интоксикации солями металлов наблюдали повышение АЛС и АСТ, что показали воспалительные процессы в печени и нарушение функции сердечной мышцы. Это подтверждают наши цитоморфологические исследования, где мы отмечали в ткани печени и сердечной мышце образование злокачественных атипичных эпителиальных клеток. Гипергликемия показала недостаточное образование в организме инсулина что связано с поражением β -клеток поджелудочной железы. Наблюдалось повышенное содержание креатинина в крови при интоксикации, что связано с нарушением клубочковой фильтрации, поражением паренхимы почек. Это подтверждается данными наших цитоморфологических исследований, где наблюдались воспалительные явления при данном отравлении. Отмечалось понижение концентрации мочевины. Поскольку мочевина (остаточный азот) образуется главным образом в печени при тяжелых ее поражениях, уровень мочевины в крови уменьшается.

Гипопротеинемия отмечается при нарушении функции желудочно-кишечного тракта. Понижение содержания белка в плазме и лимфе, повышение его в моче и увеличение объема плазмы по гематокриту при отравлении цинком, медью и железом показывают нарушение функции почек, так как белки и жидкость из плазмы крови уходят в ткани и почки. В этом случае увеличивается сосудистая проницаемость в почечных клубочках и белки выводятся с мочой. При отравлении солями кобальта концентрация белка в плазме уменьшилась, в лимфе и моче увеличилась, объем плазмы по гематокриту уменьшился. Это свидетельствует о том, что жидкость и белки уходят из крови в ткани, и частично, с мочой и происходит сгущение крови, что связано с усилением транскапиллярного перехода белков из крови в ткани. Это согласуется с данными гематологических исследований крови, где наблюдалось увеличение количества эритроцитов. При действии солей кобальта отмечалось значительное угнетение сократительной активности грудного протока и лимфатических узлов, что привело к уменьшению

Таблица 7 – Изменения биохимических показателей у крыс при острой загрузке солями металлов и на фоне фитопрепаратов

Показатели	Конт роль	ZnSO ₄	Zn+ кров.	Zn+ манж.	CuSO ₄	Cu+ кров.	Cu+ манж.	FeSO ₄	Fe+ кров.	Fe+ манж.	CoSO ₄	Co+ кров.	Co+ манж.
АЛТ	274,3± 2,03	335,0± 5,14** *	335,0± 11,09	304,6± 12,63*	351,5± 2,75***	319,7± 16,42	313,2± 15,06*	286,5± 3,48	278,2± 6,03	274,8± 4,54	291,5± 4,07*	290,2± 2,82	276,8± 4,87*
АСТ	313,7± 3,29	329,7± 4,28*	328,7± 4,88	325,2± 4,17	331,1± 3,85*	325,5± 6,93	319,1± 5,45	318,0± 2,45	296,4± 13,39	302,9± 5,34	327,0± 5,9	320,0± 5,46	312,0± 3,87
Глюкоза	4,2± 0,13	4,6± 0,15	3,98± 0,25*	4,14± 0,16	5,28± 0,39*	3,73± 0,18**	4,18± 0,18*	6,9± 0,08** *	4,8± 0,07***	4,3± 0,06***	7,03± 0,21** *	5,6± 0,06***	5,4± 0,06** *
Креатинин	25,7± 1,07	38,3± 0,78** *	26,6± 1,42***	28,4± 1,4***	41,3± 1,16***	30,6± 1,39** *	29,0± 1,19***	28,3± 1,24	27,5± 1,12	25,6± 0,93	39,4± 0,56** *	20,0± 0,69***	27,2± 0,77** **
Мочевина	6,8± 0,18	5,7± 0,11**	6,08± 0,1*	6,3± 0,12**	5,08± 0,09***	5,2± 0,08	5,3± 0,07	6,6± 0,08	6,7±0,15	6,9±0,09	5,56± 0,13**	6,04± 0,1*	6,12± 0,09**
Белок в крови,	71,1± 0,7	50,5± 0,62** *	63,4± 1,55***	70,2± 0,4***	63,0± 1,17***	65,8± 1,69	68,5± 1,82*	61,7± 0,37** *	65,7± 0,56*	73,4± 0,64***	66,2± 1,35*	70,8± 1,21*	71,3± 0,69*
Белок в лимфе	35,7± 0,85	28,93± 1,5**	32,62± 0,81*	33,9± 0,85**	26,48± 1,47***	30,76± 1,28*	31,54± 0,58*	23,69± 1,0***	31,18± 0,51***	33,24± 1,0***	45,07± 0,48** *	31,76± 0,69***	34,07± 0,95** *
Белок в моче,	0,062± 0,12	1,18± 0,04** *	1,07± 0,03	1,01± 0,03**	1,20± 0,04***	0,71± 0,02**	0,56± 0,02***	0,77± 0,05** *	0,60± 0,04**	0,43± 0,02***	0,74± 0,05** *	0,29± 0,03***	0,32± 0,01** *
Объем плазмы крови	54,5± 2,55	65,0± 1,32**	49,65± 1,55***	52,34± 1,67** *	69,64± 1,49***	56,31± 1,18** *	57,78± 1,29***	67,13± 0,94** *	60,24± 1,12**	61,2± 2,15***	33,7± 1,04** *	58,1± 2,20***	56,5± 2,22** *

Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой, второй группами животных

Таблица 8 – Изменения биохимических показателей у крыс при хронической затравке солями металлов и на фоне фитопрепаратов

Показатели	Конт роль	ZnSO ₄	Zn+ кров.	Zn+ манж.	CuSO ₄	Cu+ кров.	Cu+ манж.	FeSO ₄	Fe+ кров.	Fe+ манж.	CoSO ₄	Co+ кров.	Co+ манж.
АЛТ	274,3± 2,03	292,6± 5,18*	280,6± 3,77	270,7± 1,39**	295,3± 2,21**	262,1± 11,5*	273,5± 14,7	293,8± 3,54**	289,2± 0,93	277,6±1, 24***	294,7± 3,27**	288,6± 11,9*	278,6± 0,83** *
АСТ	313,7± 3,29	326,8± 3,81*	302,2± 9,08*	311,9± 9,30	357,2± 5,02***	325,3± 9,17*	314,0± 7,40***	338,4± 2,25**	321,7± 2,49*	315,7± 4,36**	400,3± 4,76**	370,7± 16,98	393,6± 14,90
Глю коза	4,2± 0,13	5,6± 0,13** *	5,1±0,08	4,7± 0,18	6,07± 0,15***	5,1± 0,26**	4,54± 0,10**	4,48± 0,18	4,04± 0,18	3,9± 0,20	5,27± 0,06** *	4,55± 0,20**	4,25± 0,09** *
Креати нин	25,7± 1,07	28,5± 0,88	28,0± 0,47	26,8± 1,15	36,0± 1,26***	35,0± 1,15	30,8± 0,71**	33,2± 1,34** *	33,2± 0,78	31,6± 2,01	35,7± 1,06** *	26,7± 1,64***	25,4± 1,46** *
Мочев ина	3,8± 0,08	3,1± 0,07**	3,7± 0,19**	4,06± 0,04**	2,6± 0,19***	3,2± 0,08*	3,4± 0,10**	3,18± 0,1***	3,31± 0,16	3,8± 0,15**	2,78± 0,19**	3,26± 0,09*	3,32± 0,13*
Белок в крови,	71,1± 0,7	58,5± 1,50**	60,5± 1,45	69,0± 0,90**	51,6± 1,29**	59,4± 0,78*	60,3± 0,80**	59,3± 1,61**	65,8± 1,29*	69,5± 0,47**	52,6± 1,70**	62,4± 0,52**	64,0± 0,72**
Белок в лимфе	36,1± 2,37	26,1± 0,72** *	27,7± 0,79	32,5± 0,98** *	21,2± 0,64***	25,1± 0,80**	29,1± 0,83***	30,24± 0,77*	31,82± 2,07	33,5± 1,09*	50,62± 1,19** *	44,97± 2,76*	40,09± 1,97**
Белок в моче,	0,062± 0,01	1,23± 0,12** *	0,99± 0,14	0,87± 0,15	1,40± 0,11***	1,09± 0,10	0,93± 0,09**	1,17± 0,07** *	0,67± 0,03***	0,50± 0,02***	1,89± 0,01** *	0,54± 0,02***	0,52± 0,01** *
Объем плазмы крови,	54,5± 2,55	65,4± 1,91**	60,3± 1,53	53,5± 1,83** *	69,8± 0,26***	53,5± 1,31** *	54,6± 1,21***	58,2± 1,80	57,0± 1,28	55,2± 1,94	35,1± 1,04** *	38,7± 1,28	43,6± 2,31**

Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой, пятой группами животных

возврата белков из тканей в кровь. Это в свою очередь является еще одной причиной уменьшения общего белка в плазме крови (Таблицы 7, 8)

Биофлавоноиды оказывают положительное действие путем биохимических механизмов за счет стабилизации мембран клеток и лизосом, нейтрализации токсичных свободных радикалов. Их противовоспалительные свойства обусловлены тем, что, проникая в межклеточное пространство, они связывали белки ферментов, которые вызывали развитие воспалительной реакции. ОН-группа кольца в структуре флавоноидов обуславливает изменения антиоксидантной активности веществ. Здесь возможны два механизма ингибирования перекисных процессов: во-первых, нейтрализация активных форм кислорода (АФК); во-вторых, нейтрализация ионов железа и меди, иницилирующих свободнорадикальное окисление. На фоне препаратов кровохлебка и манжетка токсическое действие солей тяжелых металлов уменьшилось, что показало положительное протекторное действие этих препаратов. Препарат «Манжетка» лучше восстанавливал данные биохимические функции в тканях организма в отличие от кровохлебки.

3.5.1 Сократительная активность гладкой мускулатуры грудного лимфатического протока при интоксикации солями тяжелых металлов и на фоне растительных препаратов

Результаты исследований показали, что при интоксикации солями металлов в остром и хроническом эксперименте увеличилось содержания солей металлов в лимфе, которое угнетало собственную сократительную активность гладкомышечных клеток лимфангиона. В остром эксперименте при медной интоксикации амплитуда сокращений уменьшилась на 25,5% ($p < 0,01$), при кобальтовой на 27,7% ($p < 0,01$); в хроническом стала меньше на 16,2% ($p < 0,05$) и на 27,4% ($p < 0,05$) в отличие от группы интактных животных соответственно. При остром отравлении амплитуда сокращений угнеталась в большей степени (Таблица 9).

Большие дозы металлов больше повреждают миоциты лимфатических сосудов, по сравнению с хроническими дозами.

Основное значение биофлавоноидов – в их капиллярном укрепляющем действии и снижении проницаемости сосудистой стенки. Флавоноиды действуют синергически с витамином С, укрепляя стенку капилляров. Амплитуда сокращений грудного протока животных, принимавших вместе с металлами препараты кровохлебки и манжетки увеличилась, что свидетельствует о том, что введение в организм животных биофлавоноидов восстанавливает нарушения функционирования миоцитов грудного протока. Препарат манжетки в большей степени восстанавливает сократительную активность лимфатического грудного протока лабораторных животных.

Таблица 9 – Изменение сократительной активности грудного лимфатического протока у крыс при острой и хронической затравке солями металлов и на фоне фитопрепаратов

Показатели	Концентрация	Zn SO ₄	Zn+ кров	Zn+ манж.	Cu SO ₄	Cu+ кров	Cu+ манж.	Fe SO ₄	Fe+ кров	Fe+ манж.	Co SO ₄	Co+ кров	Co+ манж.
Частота, ЛД ₅₀	5,41 ± 0,36	4,35 ± 0,13*	4,13 ± 0,25	5,82 ± 0,36**	5,18 ± 0,14	6,07 ± 0,28*	5,59 ± 0,22	3,96 ± 0,15*	5,78 ± 0,14***	4,34 ± 0,24	3,26 ± 0,17***	5,14 ± 0,34**	4,47 ± 0,19**
Амплитуда ЛД ₅₀	9,0 ± 0,69	7,84 ± 0,38	10,0 ± 0,17***	9,75 ± 0,26**	6,7 ± 0,22**	9,13 ± 0,22***	7,36 ± 0,43	6,7 ± 0,41**	7,95 ± 0,31*	9,06 ± 0,23***	6,5 ± 0,34**	9,5 ± 0,25*	9,94 ± 0,18**
Частота, ЛД ₁₀	5,41 ± 0,36	3,05 ± 0,33***	3,85 ± 0,36	5,11 ± 0,52*	4,85 ± 0,42	5,18 ± 0,33	5,46 ± 0,11*	3,91 ± 0,23**	5,2 ± 0,26**	4,67 ± 0,25**	2,83 ± 0,20***	4,25 ± 0,34**	4,36 ± 0,22**
Амплитуда ЛД ₁₀	9,0 ± 0,69	7,73 ± 0,43*	8,98 ± 0,23*	9,33 ± 0,36*	7,54 ± 0,35*	8,25 ± 0,29	8,5 ± 0,47	7,88 ± 0,31	8,37 ± 0,29	8,81 ± 0,25*	6,53 ± 0,54*	8,54 ± 0,13*	9,1 ± 0,24*

Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой, второй и пятой группами животных

3.5.2 Сократительная активность гладкой мускулатуры висцеральных лимфатических узлов при интоксикации солями тяжелых металлов и на фоне кровохлебки и манжетки

Циркуляция металлов в организме осуществляется путем образования биокомплексов с жирными кислотами и аминокислотами (глутаминовой и аспарагиновой кислотами, цистеином, метионином и др.). Наиболее устойчивы комплексы металлов с белками, что обуславливает их длительную циркуляцию и депонирование в мягких тканях и паренхиматозных органах. Металлы накапливаются в основном в тех же тканях, в которых они содержатся как микроэлементы, а также в органах с интенсивным обменом веществ (печень, почки). По данным исследований можно заключить, что сократительная активность региональных лимфатических узлов при острой и хронической интоксикации тяжелыми металлами угнетается, о чем свидетельствуют изменения в частотно-амплитудной характеристике фазных ритмических сокращений узлов (брыжеечном, печеночном, почечном, шейном) (Таблица 10, 11). Это свидетельствует о нарушении лимфодренажа соответствующих органов. При медной и кобальтовой интоксикации нарушения в частотно-амплитудном составе были сильнее, чем при интоксикации солями цинка и железа. При хронической интоксикации угнетение амплитуды сокращений узлов было сильнее, чем при острой интоксикации. При длительном воздействии металлы накапливаются и задерживаются в этих узлах в большей степени и повреждающее действие оказывают сильнее, чем в грудном протоке.

Таблица 10 – Изменение сократительной активности лимфатических узлов у крыс при острой загрузке солями металлов и на фоне фитопрепаратов

Показатели	Контроль	ZnSO ₄	Zn+ кров.	Zn+ манж.	CuSO ₄	Cu+ кров.	Cu+ манж.	FeSO ₄	Fe+ кров.	Fe+ манж.	CoSO ₄	Co+ кров.	Co+ манж.
Часто-табрыжеечный узел	4,19± 0,25	4,05± 0,27	5,02± 0,21*	4,34± 0,24	3,25± 0,24*	3,92± 0,15*	4,21± 0,30*	4,66± 0,19	3,18± 0,15***	3,46± 0,13***	5,72± 0,14*	3,85± 0,10***	4,06± 0,08** *
Амплит. брыжеечный узел	3,18± 0,17	2,66± 0,14*	4,23± 0,19***	4,65± 0,17** *	2,5± 0,16*	4,38± 0,18** *	5,13± 0,16***	2,22± 0,16**	3,48± 0,17***	3,34± 0,21***	1,86± 0,11** *	3,0± 0,08***	3,14± 0,12** *
Част-та, печеноч. узел	3,93± 0,17	3,55± 0,14	3,78± 0,17	3,62± 0,13	4,11± 0,26	3,45± 0,07*	3,61± 0,15*	4,11± 0,14	3,77± 0,14	4,08± 0,12	4,17± 0,15	3,16± 0,11	3,41± 0,16
Амп-да печеноч. узел	2,1± 0,24	1,51± 0,08*	2,15± 0,21**	2,08± 0,12**	1,4± 0,07*	2,13± 0,12** *	2,1± 0,13***	1,78± 0,17	2,06± 0,10	2,08± 0,13	1,72± 0,17	2,15± 0,11	2,12± 0,11
Част-та, почечный узел	5,04± 0,16	4,57± 0,25	5,43± 0,12*	4,22± 0,19	4,11± 0,25*	5,05± 0,17*	4,03± 0,11	3,76± 0,15** *	4,14± 0,16	3,52± 0,21	4,12± 0,22**	3,5± 0,26	3,75± 0,20
Амплит. почечный узел	2,01± 0,17	1,53± 0,13*	1,98± 0,14*	2,04± 0,18*	1,67± 0,17*	2,04± 0,06	2,07± 0,11*	1,73± 0,18	2,08± 0,12	2,14± 0,05	1,92± 0,15	2,06± 0,12	2,15± 0,14
Част-та шейный узел	5,07± 0,17	4,15± 0,21**	4,4± 0,13	4,75± 0,15*	3,95± 0,17***	4,38± 0,19	4,92± 0,20**	5,04± 0,18	4,14± 0,16**	3,52± 0,21***	4,48± 0,18*	4,76± 0,18	4,84± 0,25
Амп-да шейный узел	2,64± 0,16	1,62± 0,14** *	1,91± 0,12	2,16± 0,14*	1,57± 0,18***	2,04± 0,06*	2,21± 0,12*	2,04± 0,18*	2,52± 0,12*	2,61± 0,12*	1,75± 0,13**	2,44± 0,10*	2,52± 0,25*

Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой, пятой группами животных

Таблица 11 – Изменение сократительной активности лимфатических узлов у крыс при хронической заправке солями металлов и на фоне фитопрепаратов

Показатели	Контроль	ZnSO ₄	Zn+ кров.	Zn+ манж.	CuSO ₄	Cu+ кров.	Cu+ манж.	FeSO ₄	Fe+ кров.	Fe+ манж.	CoSO ₄	Co+ кров.	Co+ манж.
Часто-табрыжеечный узел	4,19± 0,25	4,13± 0,25	4,15± 0,12	4,18± 0,12	3,0± 0,15**	3,66± 0,15*	3,94± 0,28*	4,74± 0,19	4,03± 0,19*	3,46± 0,20**	3,72± 0,18	3,31± 0,23	3,57± 0,18
Амплит. брыжеечный узел	3,18± 0,17	2,1± 0,15** *	3,08± 0,13***	3,13± 0,18** *	1,97± 0,17***	2,96± 0,20*	3,16± 0,09***	2,08± 0,13** *	2,75± 0,12**	2,92± 0,19**	1,88± 0,18** *	3,08± 0,12***	3,16± 0,12** *
Част-та, печеноч. узел	3,93± 0,17	4,31± 0,32	4,5± 0,07	3,91± 0,14*	4,07± 0,24	4,15± 0,13	4,04± 0,5	4,26± 0,10	4,14± 0,16	3,36± 0,15***	3,61± 0,13	4,14± 0,15*	3,57± 0,18
Амп-да печеноч. узел	2,1± 0,24	1,46± 0,1*	2,3± 0,1***	2,16± 0,13**	1,40± 0,12*	2,47± 0,16** *	2,32± 0,09***	1,53± 0,09*	2,17± 0,13**	2,13± 0,09**	1,4± 0,13*	2,16± 0,18***	2,14± 0,12** *
Част-та, почечный узел	5,04± 0,16	5,11± 0,19	4,58± 0,25	4,07± 0,18**	4,38± 0,27*	4,2± 0,15	5,21± 0,18*	3,98± 0,23**	4,64± 0,26*	4,08± 0,21**	3,84± 0,14**	3,64± 0,23	4,1± 0,17
Амплит. почечный узел	2,01± 0,17	1,61± 0,10*	2,17± 0,10**	2,3± 0,18**	1,42± 0,12*	2,08± 0,11**	2,18± 0,09***	1,58± 0,19**	2,16± 0,14*	2,15± 0,10*	1,88± 0,15	2,18± 0,08	2,17± 0,11
Част-та шейный узел	5,07± 0,17	4,37± 0,24*	4,66± 0,26	5,04± 0,15*	3,81± 0,20***	4,52± 0,27	5,01± 0,20**	4,65± 0,17	4,64± 0,20	4,95± 0,22	3,87± 0,18** *	4,05± 0,14	4,62± 0,22*
Амп-да шейный узел	2,64± 0,16	1,73± 0,13**	2,08± 0,08*	2,32± 0,12**	1,48± 0,14***	1,98± 0,08*	2,21± 0,09**	1,83± 0,15**	2,08± 0,11	2,43± 0,09**	1,67± 0,17**	2,12± 0,1*	2,43± 0,12**

Примечание - * (p<0,05); ** (p<0,01); *** (p<0,001) – достоверность по сравнению с первой, пятой группами животных

Так как, биофлавоноиды стабилизируют мембраны клеток, повышают их регенераторные способности и оказывают капилляроукрепляющее действие, то они оказывали умеренное протекторное действие, уменьшая токсическое влияние ионов металлов на гладкомышечные клетки стенок лимфатических узлов.

Механизм действия препаратов биофлавоноидного ряда «Манжетка обыкновенная» и «Кровохлебка лекарственная» представлен основными звеньями: мембраностабилизирующим, антиоксидантным, антигипоксическим, детоксицирующим, противовоспалительным, противоопухолевым, капилляроукрепляющим, которые и были положены в основу принципов коррекции при токсическом воздействии на организм (Рис. 3).

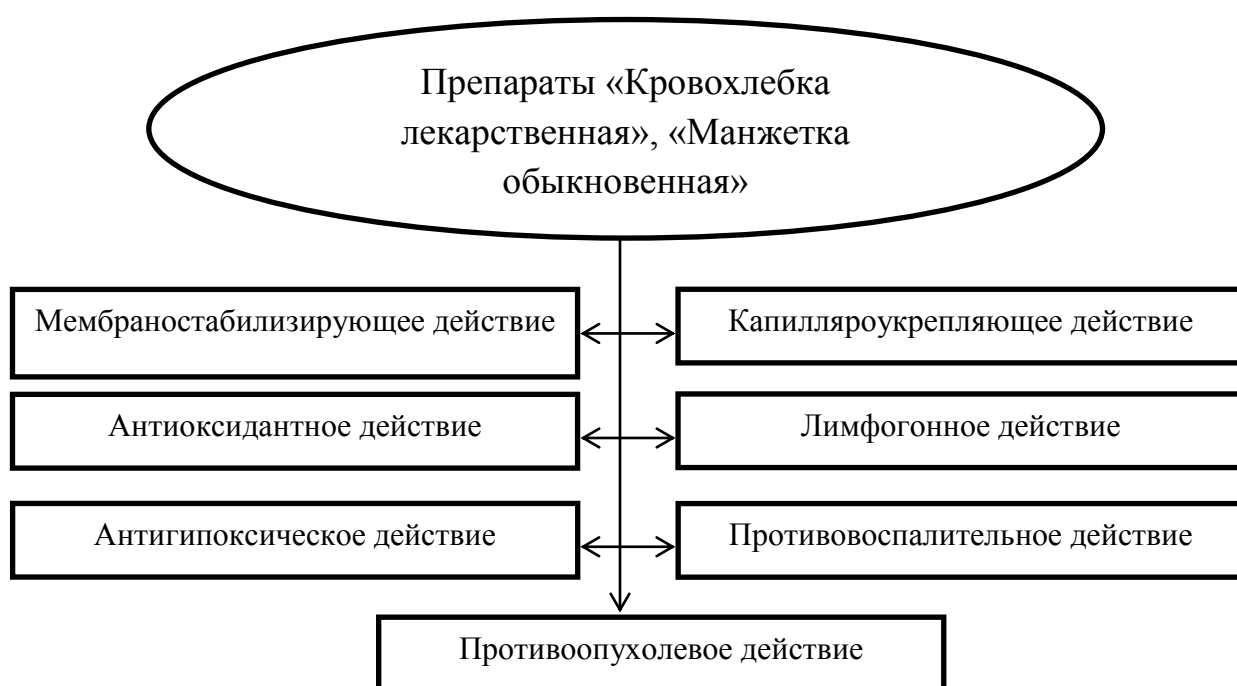


Рисунок 3 – Основные направления в механизме действия препаратов «Кровохлебка» и «Манжетка»

Основное значение биофлавоноидов – в их капиллярном укрепляющем действии и снижении проницаемости сосудистой стенки. Флавоноиды действуют синергически с витамином С, укрепляя стенку капилляров. Мембраностабилизирующее действие фитопрепаратов проявляется в сохранении липидной структуры клеточных мембран, усилении устойчивости и предупреждении нарушения эластичности клеточных мембран. Эти факторы способствуют предупреждению нарушения проницаемости, стимуляции регенераторных способностей клеток, и оказывают защитное действие на мембраносвязанные ферменты. Препараты способствуют усилению антиоксидантной защиты организма, синтеза нуклеотидов, предупреждению цитогенетических повреждений эритроцитов.

Биофлавоноиды ингибируют гликолиз и подавляют развитие опухолевых клеток. Сорбируют токсичные ионы металлов, активируют деятельность кишечника и улучшают их выведение из организма. Препараты уменьшают токсическое влияние ионов металлов на гладкомышечные клетки стенок лимфатических сосудов и лимфатических узлов.

ВЫВОДЫ

- 1 Установлено, что при остром отравлении из изученных металлов больше в органах накапливались соли кобальта, при хроническом отравлении – соли меди. При остром отравлении соли металлов больше всего накапливались в печени и кишечнике, далее в легких, почках, мозге, лимфатических узлах, сердце. При хроническом отравлении соли металлов больше накапливались в печени, почках, кишечнике, далее в сердце, мозге, лимфатических узлах, легких. Действие препаратов кровохлебка и манжетка достоверно уменьшило содержание металлов в исследуемых органах.
- 2 Выявлены значительные нарушения структуры эпителиальных клеток органов экспериментальных животных при хронической интоксикации солями тяжелых металлов. Наибольшие нарушения обнаружены в клетках паренхимы кишечника, печени, почках, легких, мозге, лимфатических узлах. Были выявлены клетки злокачественного характера. На фоне препаратов кровохлебка и манжетка структура клеток органов восстановилась.
- 3 Показано, что при острой и хронической интоксикации солями тяжелых металлов поведенческие реакции существенно нарушались. В порядке убывания понижение активности крыс наблюдали при остром отравлении в последовательности: кобальт, медь, цинк, железо; при хроническом: медь, кобальт, цинк, железо. В большей степени подавлялись двигательная активность и груминг; в меньшей степени эмоциональная активность. Действие препаратов кровохлебки и манжетки снижало токсический эффект солей металлов на ВНД, проявляющийся в нормализации поведенческих реакций крыс.
- 4 Выявлено при острой интоксикации солями цинка, меди и железа: лейкоцитоз, эритропения, понижение концентрации гемоглобина, при хронической: лейкопения, понижение уровня эритроцитов и гемоглобина. При острой интоксикации солями кобальта обнаружено: лейкоцитоз, эритроцитоз, повышение концентрации гемоглобина в крови; при хронической: лейкопения, эритроцитоз, повышение концентрации гемоглобина. При интоксикации солями металлов выявлено разрушение мембран эритроцитов крыс. Интенсивность гемолиза при остром отравлении в порядке убывания: медь, кобальт, цинк, железо; при хроническом отравлении: кобальт, медь, цинк, железо. Показано увеличение количества эритроцитов с микроядрами на соли кобальта, далее в порядке убывания соли меди, цинка, железа. При действии

- фитопрепаратов содержание клеток крови приблизилось к контролю, повысилась резистентность эритроцитов, количество микроядер в эритроцитах уменьшилось.
- 5 Выявлено увеличение АЛТ, АСТ, повышение содержания глюкозы и креатинина, понижение содержания мочевины в плазме крови при острой и хронической интоксикации. При отравлении солями цинка, меди и железа содержание белка в плазме крови и лимфе понизилось, в моче повысилось, объем плазмы крови увеличился. При отравлении солями кобальта содержание белка в плазме крови понизилось, концентрация белка в лимфе и моче увеличилась, объем плазмы по гематокриту уменьшился. Наблюдаемое понижение содержания белка в плазме крови, и повышение в лимфе, с одновременным уменьшением объема плазмы по гематокриту, коррелирует с угнетением сократительной активности грудного протока и узлов. Угнетение сократительной активности замедляло возврат белков из тканей в кровь, что приводило к уменьшению концентрации белков в крови и ее сгущению. Действие фитопрепаратов понизило токсическое действие сульфатов металлов.
 - 6 Обнаружено, что соли меди и кобальта в большей степени угнетали сократительную активность грудного лимфатического протока крыс. В остром эксперименте при медной интоксикации амплитуда сокращений уменьшилась на 25,5% ($p < 0,01$), при кобальтовой на 27,7% ($p < 0,01$); в хроническом угнеталась на 16,2% ($p < 0,05$) и на 27,4% ($p < 0,05$) в отличие от группы интактных животных соответственно. Большие дозы металлов сильнее повреждали миоциты лимфатических сосудов. Сократительная активность лимфатических узлов при интоксикации металлами угнеталась, о чем свидетельствуют изменения в частотно-амплитудной характеристике спонтанных ритмических сокращений лимфатических узлов. Нарушения были наиболее значительными на соли меди, далее в порядке убывания соли кобальта, цинка, железа. Препараты «Кровохлебка» и «Манжетка» восстановили сократительную активность грудного протока и лимфатических узлов лабораторных крыс.

СПИСОК ТРУДОВ Г.Р. ХАНТУРИНОЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1 Хантурина Г.Р. Биомониторинг токсичных веществ [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Здоровье и болезнь.- Алматы.- 2006.- № 3.- С. 15-19.
- 2 Хантурина Г.Р. Оценка содержания некоторых тяжелых металлов в организме человека и животных [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Информационный листок.- № 13-06.- Р. 34.05.17.- ноябрь.- 2006 г.
- 3 Хантурина Г.Р. Влияние тяжелых металлов на организм человека и животных (обзор) [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Вестник КазНУ. Серия экологическая.- Алматы, 2006.- №2 (19).- С. 21-26.

- 4 Хантурина Г.Р. Сравнительное исследование лимфатических узлов животных различной органной принадлежности (обзор) [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Вестник КазНУ. Серия биологическая.- Алматы, 2007.- №3 (33).- С. 122-127.
- 5 Метаболические нарушения в организме под влиянием сочетанных промышленных факторов [Текст]/ Д.М. Джангозина, Г.Р. Хантурина, Ж.Б. Тусупова // Материалы VI съезда физиологов Казахстана с междун. участием.- Караганда, 2007.- С. 144-146.
- 6 Хантурина Г.Р. Биофлавоноиды как корректоры и алаптогены органов и систем организма (обзор) [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Ж.Б. Тусупова // Вестник ПГУ. Серия химико-биологическая.- Павлодар, 2007.- № 2.- С.117-124.
- 7 Хантурина Г.Р. Изменение поведенческих реакций крыс под действием цинка и коррекции манжеткой обыкновенной [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Вестник КазНУ. Серия биологическая.- Алматы, 2007.- №4 (34).- С. 260-262.
- 8 Хантурина Г.Р. Функциональные показатели крови [Текст]/ Г.Р. Хантурина.- Караганда: Изд-во «Санат», 2007.- 83 с.
- 9 Хантурина Г.Р. Токсическое влияние тяжелых металлов на поведенческие реакции крыс в хроническом эксперименте и способы их детоксикации [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Е.К. Макашев, Д.М. Джангозина // Актуальные проблемы экологии и природоп. в Казахстане и сопредельных территорий: Матер. II межд. науч.-практ. конф. (23-24 октября).- Павлодар, 2007.- С.174-176.
- 10 Методические подходы анализа крови при оценке токсического воздействия экзогенных факторов [Текст]/ В.А. Узбеков, Г.Р. Хантурина, Л.К. Ибраева, Д.М. Джангозина, Д.Б. Аманкулов.- Караганда: Изд-во «Санат», 2007.- 22 с.
- 11 Khanturina G.R. Distribution of copper in rats` organs under its intervention per os and against a background correction with a drug burnet [Text] G.R. Khanturina, D.M. Dzhangosina, E.K. Makashev // Okologische und Technologische Aspekte der Lebensversorgung: Internationaler Kongresse Fachmesse.- Euro-eco, Hannover, 2007.- P. 23.
- 12 Хантурина Г.Р. Функциональные показатели периферической крови экспериментальных животных при интоксикации цинком и медью [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Вестник КазНУ. Серия биологическая.- 2007.- № 5(35) - С.144-147.
- 13 Хантурина Г.Р. Влияние солей тяжелых металлов на поведенческие реакции крыс при хронической интоксикации и на фоне манжетки обыкновенной [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина // Гигиена труда и медицинская экология, 2007.- № 4(17).- С. 102-107.
- 14 Хантурина Г.Р. Влияние цинка и меди на поведенческие реакции при хронической интоксикации [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Вестник КазНУ. серия экологическая.- 2007.- № 2(21) - С.73-77.

- 15 Хантурина Г.Р. Функциональные показатели периферической крови экспериментальных животных при интоксикации тяжелыми металлами и на фоне манжетки обыкновенной [Текст]/ Г.Р. Хантурина, В. Л. Тулекбаева, О. В. Топова // Валихановские чтения-13: Междун. научно-практ. конф.. (24-26 апреля).- Кокчетав, 2008.- С. 254-257.
- 16 Хантурина Г.Р. Устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу при хронической интоксикации солями тяжелых металлов при действии препарата кровохлебки [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Гигиена, организация здрав. и профпатол.: XIII научно-практ.конф. с межд.участием (14-15 мая).- Новокузнецк, 2008.- - С. 107-109.
- 17 Хантурина Г.Р. Цитологические особенности крови экспериментальных животных при интоксикации тяжелыми металлами [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Проблемы экологии и экологического образования в современных условиях: Междун. научно-практ. конф. (11-12 апреля).- Актюбинск, 2008.- С. 654-659.
- 18 Хантурина Г.Р. Гемолиз эритроцитов при хронической интоксикации тяжелыми металлами и на фоне препаратов биофлавоноидного ряда [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Вестник КарГУ. Серия Биология. Медицина. География.- Караганда.- 2008.- № 2(50).- С. 38-43.
- 19 Хантурина Г.Р. Биохимический анализ крови при хронической интоксикации тяжелыми металлами и на фоне корректора [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Научное пространство Европы-2008: Международная научная конференция (27-28 апреля).- София.- 2008.- С. 71-73.
- 20 Хантурина Г.Р. Цитоморфологические исследования печени и лимфатических узлов при хроническом отравлении цинком и на фоне кровохлебки лекарственной [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Современные проблемы экологической физиологии: Междун. научно-практ. конф. (15-16 мая).- Алматы, 2008.- С. 173.
- 21 Хантурина Г.Р. Функциональные особенности крови экспериментальных животных при хронической интоксикации тяжелыми металлами на фоне манжетки [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина, К.Б. Бекишев // Научный потенциал мира-2008: Междунар. научная конференция (12-20 октября).- Przemysl.- 2008.- С.69-74.
- 22 Хантурина Г.Р. Цитологические особенности крови при интоксикации тяжелыми металлами на фоне манжетки [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина, К.Б. Бекишев // Образование и наука в 21 веке-2008: Междун. научная конфер. (17-25 октября).- София.- 2008.- С.18-23.
- 23 Хантурина Г.Р. Устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу при острой интоксикации солями тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Е.К. Макашев, Д.М. Джангозина // Актуальные вопросы охраны здоровья работающего населения: Материалы респ.науч.-практ.конф. с межд. участ.- Караганда, 2008.- С.209-212.

- 24 Хантурина Г.Р. Цитоморфологические исследования лимфатических узлов при хроническом отравлении тяжелыми металлами и на фоне препаратов растительного происхождения [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии: международная конференция (28-29 октября).- Новосибирск, 2008.- С. 166-171.
- 25 Хантурина Г.Р. Изменение биохимического состава крови при интоксикации солями металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Здоровье и болезнь.- Алматы, 2008.- № 9 (75).- С. 85-89.
- 26 Хантурина Г.Р. Изменение сократительной активности почечных лимфатических узлов при отравлении солями тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина // Наука и ее роль в соврем. мире: междун. научно-практ. конфер. (30 января).- Караганда, 2009.- С. 329-382.
- 27 Хантурина Г.Р., Методические подходы к изучению поведенческих реакций экспериментальных животных. [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина: метод. реком.- Караганда: Изд-во «Санат», 2009. -26 с.
- 28 Хантурина Г.Р. Накопление и выведение солей металлов из организма крыс [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Эффективные инструменты современных наук-2009: Междун. научная конфер. (27.04-05.05).- Прага.- 2009.- С. 39-41.
- 29 Хантурина Г.Р. Накопление солей тяжелых металлов в лимфатических узлах экспериментальных животных [Текст]/ Г.Р. Хантурина, М.Р. Хантурин // Современные проблемы науки и образования.- Москва, 2009.- С. 60-64.
- 30 Хантурина Г.Р. Изменение биохимического состава крови при острой интоксикации тяжелыми металлами и на фоне корректора [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина, М.Р. Хантурин // Межд. конгресс по реабил. в медицине и иммуно реабил. Аллергология и иммунология.- Дубай (ОАЭ), 2009.- Т.10.- №1.- С. 159.
- 31 Хантурина Г.Р. Изменение трансапиллярного обмена белков и жидкости при отравлении солями цинка [Текст]/ Г.Р. Хантурина, М.Р. Хантурин, Д.М. Джангозина // Международный журнал экспериментального образования, Москва, 2009.- № 3.- С. 25-26.
- 32 Хантурина Г.Р. Изменение состава периферической крови при отравлении солями кобальта [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина // Международный журнал экспериментального образования, Москва, 2009.- № 6.- С. 62.
- 33 Хантурина Г.Р. Влияние солей кобальта на баланс белков и жидкости в организме крыс [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Тезисы Междун. Симпозиума «Современные проблемы лимфологии», Алматы, 2009.- С. 76-77.
- 34 Хантурина Г.Р. Выведение солей тяжелых металлов из органов экспериментальных животных [Текст]/ Г.Р. Хантурина, М.Р. Хантурин // Бюллетень Вост-Сиб. НЦ сиб. отдел. Росс. Акад. Мед.наук, Ангарск, 2009.- № 1.- С. 284-287.

- 35 Хантурина Г.Р. Изменение сократительной активности лимфатических узлов при отравлении металлами. Фундаментальные и прикладные исследования в медицине: Мат. межд. конф. (Париж, 2009) [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Успехи современного естествознания.- 2009.- № 11.- С. 86.
- 36 Хантурина Г.Р. Изменение сократительной активности печеночных лимфатических узлов при отравлении солями тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Здоровье и болезнь.- Алматы, 2009.- № 9 (85).- С. 143-146.
- 37 Хантурина Г.Р. Изменение сократительной активности грудного протока крыс при отравлении тяжелыми металлами [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина, Е.К. Макашев // Экологич. проблемы Караганды и пути их решения: научно-практич. конфер. (24-25 октября) Караганда, 2009.- С. 125-128.
- 38 Хантурина Г.Р. Цитоморфологические изменения сердечной мышцы крыс при действии тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Актуальные научные разработки – 2010: межд. науч. конф. (07.01-15.01) Przemysl.- 2010.- С. 33-36.
- 39 Хантурина Г.Р. Сократительная активность шейных лимфатических узлов при хронической интоксикации тяжелыми металлами [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Актуальные научные разработки – 2010: межд. науч. конф. (07.01-15.01) Przemysl.- 2010.- С. 36-40.
- 40 Хантурина Г.Р. Изучение цитоморфологических изменений лимфатических узлов при воздействии солей тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Р.М. Кусаинова, Б.У. Жапелева // Актуальные научные разработки – 2010: межд. науч. конф. (07.01-15.01) Przemysl.- 2010.- С. 40-44.
- 41 Хантурина Г.Р. Изучение сократительной активности почечных лимфатических узлов при хроническом отравлении тяжелыми металлами [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Современ. научные достижения -2010: Междун. научная конфер. (27.01-05.02).- Прага, 2010.- С. 43-47.
- 42 Хантурина Г.Р. Влияние солей тяжелых металлов на сократительную активность лимфатических узлов и на фоне корректоров [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Наука и ее роль в современном мире: мат. межд. научно-практ. конф. (29 января).- Караганда, 2010.- С. 255-258.
- 43 Хантурина Г.Р. Влияние тяжелых металлов на цитоморфологические показатели органов крыс и на фоне корректоров [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Д.М. Джангозина, Р.М. Кусаинова, Б.У. Жапелева // Наука и ее роль в современном мире: мат. межд. научно-практ. конф. (29 января).- Караганда, 2010.- С. 258-262.
- 44 Хантурина Г.Р. Действие солей тяжелых металлов на устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу на фоне манжетки обыкновенной [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Известия НАН РК.- серия биологическая и медицинская, Алматы, 2010.- № 1 (277).- С. 78-81.

- 45 Хантурина Г.Р., Изменение цитоморфологических показателей при отравлении тяжелыми металлами [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Р.М. Кусаинова, Д.М. Джангозина, К.Б. Бекишев, М.А. Норцева // Межд. конгресс по реабил. в медицине и иммунореабил. Аллергология и иммунология.- Дубай (ОАЭ), 2010.- Т.12.- №2.- С. 230.
- 46 Хантурина Г.Р. Изучение цитогенетических изменений в организме крыс при воздействии тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина, К.Б. Бекишев // «Основные проблемы соврем. науки-2010»: VI междун. научно-практ. конфер. (17.04 – 21.04).- София, 2010.- С. 78-79.
- 47 Хантурина Г.Р. Изменение сократительной активности брыжеечных лимфатических узлов при хроническом отравлении тяжелыми металлами [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Здоровье и болезнь.- Алматы, 2010.- № 1 (86).- С. 148-152.
- 48 Хантурина Г.Р. К механизмам токсического действия тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина: монография.-Караганда, 2010.- 307с.
- 49 Хантурина Г.Р. Оценка действия тяжелых металлов на организм человека и животных [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Е.А. Лебедева // Актуальные проблемы экологии: мат. IV межд. научно-практ. конф. (9- 10 декабря).- Караганда, 2010.- С. 193-197.
- 50 Хантурина Г.Р. Влияние на организм человека и животных тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Е.А. Лебедева // «Новости научной мысли-2010»: междун. научно-практ. конфер. (27.10 – 05.11).- Прага, 2010.- С. 62-64.
- 51 Хантурина Г.Р. Сравнительное действие солей кобальта на баланс белков и жидкости в организме крыс [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Современные наукоемкие технологии: Мат. межд. конф. (Египет, 2011) // Международный журнал приклад. и фундамент. исследований.- 2011.- №5.- С. 61-62.
- 52 Хантурина Г.Р. Оценка действия сульфата железа на баланс белков у экспериментальных животных [Текст]/ Г.Р. Хантурина, М.Р. Хантурин, Л.К. Ибраева // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Мат. межд. конф. (Таиланд, 2011) // Международный журнал эксперимент. образования.-2011.- №3.-С. 139.
- 53 Хантурина Г.Р. Токсическое действие некоторых тяжелых металлов в организме человека и животных [Текст]/ Г.Р. Хантурина, О.А. Вчерашняя // «Новые научные достижения-2011»: междун. научно-практ. конфер. (17.03 – 25.03).- София, 2011.- С. 39-41.
- 54 Хантурина Г.Р. Анализ периферической крови животных под действием тяжелых металлов [Текст]/ Г.Р. Хантурина, О.А. Вчерашняя, А.Е. Мустафина // Молодежь и глобальные проблемы современности: мат. Респ. Научно-практ. Конф. (29 апреля).- Караганда, 2011.- С. 315-317.
- 55 Хантурина Г.Р. Цитогенетические нарушения при интоксикации солями цинка и меди [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Л.К. Ибраева, М.А. Норцева // Современные наукоемкие технологии.- Москва, 2011.-№ 3.- С. 13-15.

- 56 Хантурина Г.Р. Сократительная активность грудного протока крыс при хроническом отравлении тяжелыми металлами // Современные проблемы науки и образования.- Москва, 2011.-№ 2// www.science-education/96-4579.
- 57 Хантурина Г.Р. Оценка действия солей железа и кобальта на динамику образования микроядер в эритроцитах крыс [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Е.К. Макашев, М.Р. Хантурин // Современная физиология: материалы VII съезда казахского физиол. общества (14-16 сентября).- Алматы, 2011.- С. 291-292.
- 58 Хантурина Г.Р. Транскапиллярный обмен белков в плазме крови, лимфе и моче при отравлении тяжелыми металлами [Текст]/ Г.Р. Хантурина, Е.К. Макашев, М.Р. Хантурин // Фундамент. проблемы лимфологии и клеточной биологии: X междунар. конференция (3-4 октября).- Новосибирск, 2011.- С. 316-317.
- 59 Хантурина Г.Р. Выведение солей тяжелых металлов из органов экспериментальных животных [Текст]/ Г.Р. Хантурина // Современная ботаника: сб.трудов Межд. науч-практ. конф. (6-7 октября).- Караганда, 2011.- С. 266-269.
- 60 Khanturina G.R. Transcapillary exchange of the proteins in rat poisoning by heavy metals [Text]/ G.R. Khanturina, M.A. Nortseva, R.T. Musina, Y.A. Lebedeva // Современная ботаника: сб.трудов Межд. науч-практ. конф. (6-7 октября).- Караганда, 2011.- С. 270-271.
- 61 Khanturina G.R. Comparative action of salts of iron and cobalt on the cytogenetic indices in rat erythrocytes and against the background of corrector [Text]/ G.R. Khanturina, Ibrayeva L.K., Lebedeva Y.A.// International Scientific Conference «Fundamental researches», Dominican republic, 13-24th April 2011//European journal of natural history/- 2011.- №3.- С. 35.
- 62 Хантурина Г.Р. Функциональные нарушения организма при отравлении тяжелыми металлами [Текст]/ Г.Р. Хантурина: монография.- Lap Lambert Academic Publishing GmbH & Co.KG.- Saarbrucken,2011.-274с.

КОРУТУНДУСУ

Хантурина Гульнара Рашитовнанын 03.03.01-Физиология адистиги боюнча биология илимдеринин доктору илимий даражасын изилдөөгө карата «Функционалдык бузулуу организмдин оор металлдардын туздарын уулануу және олардын коррекциялоо» деген темадагы диссертациясынан кыскача маалымат

Негизги сөздөр: цитоморфология, кыймыл-аракетинин реакциялары, кандын системасы, лимфа системасы, оор металлдар, уулануу, детоксикация.

Эмгектин максаты: лабораториялык келемиштердин оор металлдардын таасир этиши учурундагы морфо-функционалдык көрсөткүчтөрүнүн өзгөрүүсүн жана өсүмдүктөрдөн алынган препараттарды организмдин бузулган функцияларын коррекциялоого колдонуу мүмкүнчүлүгүн изилдедик.

Изилдөө усулдары жана материалдар: оор металлдарды атомдук-адсорбциялык ыкма менен аныктадык, «Диахим-Цитостейн-Пап» топтомундагы цитологиялык препараттарды боё үчүн реагенттердин топтомун колдондук, аракеттенүү реакцияларын иликтөөдө «Ачык тилке» ыкмасын пайдаландык, Паппенгейм тарабынан сунушталган микроядердик тестти колдондук, эритроциттердин перекис гемолизине чыдамдуулугун хемиллюминесценттик ыкмада, ал эми кандын цитологиялык, биохимиялык анализин, булчуң түтүктөрүнүн жана түйүндөрдүн жыйрылуу активдүүлүгүн жалпы кабыл алынган ыкмада аныктадык.

Колдонулган усулдар: эксперимент жүргүзүлүүчү жандыктардын органдарында цинктин, жездин жана кобальттын иондору бордо, ичегиде, ал эми көбүрөөк ууланууда, бөйрөктө топтолгон. Оор металлдар менен күчтүүрөөк интоксикациялоо учурунда цитоморфологиялык өзгөрүүлөр боордун, бөйрөктүн жана лимфа түйүндөрүнүн клеткаларында көрүнгөн. Оор металлдар таасир эткенде келемиштин кыймыл –аракети бузулган, бул кыймыл жана эмоционалык активдүүлүгүнө доо кетишине алып келген. АЛС, АСТ, глюкоза, креатиндин көбөйүүсү жана жандыктын канындагы мочевианын азаюусу жүргөн. Цинктин, жездин жана темирдин тузу менен ууланууда белоктун канда жана лимфада топтолушу азайса, гематокрит боюнча плазманын көлөмү, заарадагы белоктун өлчөмү көбөйгөн, ал эми кобальт тузу менен ууланууда кандагы белоктун топтолушу төмөндөгөн, ал эми лимфада жана заарада көбөйгөн, гематокрит боюнча плазманын көлөмү азайган. Оор металлдардын тузунун таасиринен улам келемиштердин эритроциттеринин мембраналарынын резистенттүүлүгү төмөндөгөн. Металлдар менен ууланууда эритроциттердеги микроядерлердин санынын көбөйгөндүгү байкалган. Оор металлдар менен интоксикация учурунда көкүрөк лимфа түтүктөрүнүн жана висцералдык лимфа түйүндөрүнүн жылмакай булчуңдарынын жыйрылуу активдүүлүгү начарлаган. «Дары кровохлебкасы» жана «Кадимки манжетка» препараттары оор металлдар менен ууланууда алгылыктуу протектордук касиетти көрсөтүшкөн.

РЕЗЮМЕ

диссертации Хантуриной Гульнары Рашитовны на тему: «Функциональные нарушения организма при отравлении солями тяжелых металлов и их коррекция» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Ключевые слова: лимфатическая система, цитоморфология, поведенческие реакции, система крови, тяжелые металлы, биофлавоноиды, отравление, детоксикация

Целью работы явилось изучение изменений морфо-функциональных показателей у лабораторных крыс при действии тяжелых металлов и возможность использования препаратов из растительного сырья для коррекции нарушенных функций организма.

Методы исследований: определяли тяжелые металлы атомно-адсорбционным методом, применяли набор реагентов для окраски цитологических препаратов набором «Диахим-ЦитоСтейн-Пап», использовали метод «Открытого поля» при изучении поведенческие реакции, использовали микроядерный тест, предложенный Паппенгеймом, устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу определяли хемилюминесцентным методом, цитологический, биохимический анализ крови, сократительную активность сосудов и узлов определяли по общепринятой методике.

Полученные результаты и их новизна: накопление ионов цинка, меди, железа и кобальта в органах экспериментальных животных наиболее высоким было в печени, кишечнике, почках при острой и хронической загрузке. Цитоморфологические изменения при хронической интоксикации тяжелыми металлами наиболее выражены в клетках ткани печени, почек и лимфатических узлах. При воздействии тяжелых металлов поведенческие реакции крыс нарушились, что привело к угнетению двигательной и эмоциональной активности. Произошло увеличение содержания АЛС, АСТ, глюкозы, креатинина и уменьшение мочевины в плазме крови животных. При отравлении солями цинка, меди и железа концентрация белка в крови и лимфе уменьшилась, объем плазмы по гематокриту увеличился, белок в моче увеличился, при отравлении солями кобальта концентрация белка в крови понизилась, в лимфе и моче увеличилась, объем плазмы по гематокриту уменьшился. Выявлено снижение резистентности мембран эритроцитов крыс при действии солей тяжелых металлов. Наблюдалось увеличение количества микроядер в эритроцитах при отравлении металлами. При интоксикации тяжелыми металлами угнеталась сократительная активность гладкой мускулатуры грудного лимфатического протока и висцеральных лимфатических узлов. Препараты «Кровохлебка лекарственная» и «Манжетка обыкновенная» показали положительные протекторные свойства при отравлении тяжелыми металлами.

ABSTRACT

for Khanturina Gulnara Rashitovna's doctoral thesis «Functional disorders of the body in cases of poisoning by salts of heavy metals and their correction» for the degree of Doctor of Biological Sciences on specialty 03.03.01 – physiology

Key words: cytomorphology, behavioral responses, blood system, lymphatic system, heavy metals, bioflavonoids, poisoning, detoxication

Purpose of the work: changes of morphofunctional indicators of laboratory rats was studied under the action of heavy metals and the possibility of using drugs of vegetable raw materials for the correction of functions of the organism.

Methods of researches: heavy metals by atomic-absorption method was determined, reagent kit was used for staining of cytological drug "Diahim-TsitoSteyn-Pap"; when studying behavioral responses «open field» method was used; for genetic researches the micronucleus test, proposed by Pappenheim, was used; resistance of erythrocytes to peroxide hemolysis was determined by chemiluminescence method, cytological, biochemical analysis, contractile activity of vessels and nodes were determined by standard methods.

Obtained results and novelty: At acute and chronic poisoning accumulation of zinc ions, copper, iron and cobalt in the organs of experimental animals was the highest in the liver, intestines, kidneys. Cytomorphological changes during chronic intoxication with heavy metals are most prominent in the tissue cells of the liver, kidneys and lymph nodes. Under the effects of heavy metals behavioral responses of rats disintegrated, which led to inhibition of motor and emotional activity. There was an increase the content of ALS, AST, glucose, creatinine and a decrease of the urea in the blood plasma of animals. When poisoning by salts of zinc, copper and iron concentration of protein in blood and lymph decreased, plasma volume increased, protein in urine increased, when poisoning by salts of cobalt concentration of protein in blood decreased, in the lymph and urine increased, plasma volume decreased. The reduction in resistance of erythrocyte membranes of rats under the influence of heavy metal salts detected. An increase of the number of micronucleus in erythrocytes when poisoning with metals was observed. During intoxication by heavy metals contractile activity of smooth muscle thoracic lymphatic duct and visceral lymph nodes were oppressed. The drugs «Burnet» and «Lady's mantle» showed positive protective properties in heavy metal poisoning. Reduction of protein content in blood plasma and increase in lymph with simultaneous decrease of plasma volume on hematorcit, observed in our experiments at poisoning with cobalt salts, correlates with damping of contractive activity of thoracic duct and nodes. Probably, damping of contractive activity delays protein return from tissues to blood, which leads to decrease of protein concentration in blood and its clotting. Out of drugs studied by us, drug "Lady's-mantle" takes the most protective action at metal poisoning.