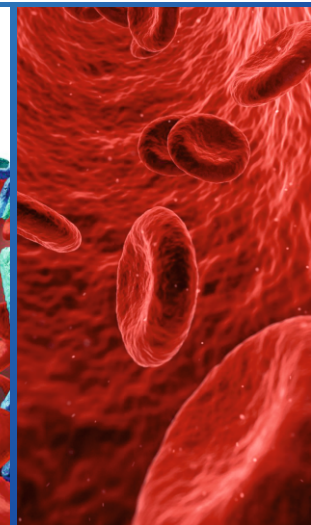
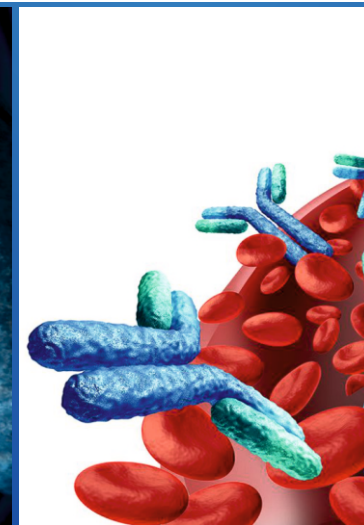
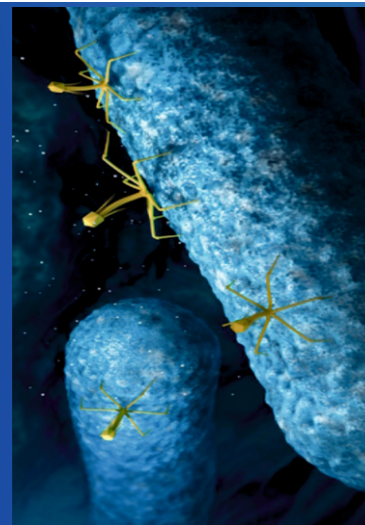




Г. Қ. Атанбаева

ЖАНУАРЛАРДЫҢ ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕСІНЕ АУЫР МЕТАЛДАРДЫҢ ӘСЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ҚОСЫЛЫСТАРМЕН РЕТТЕУ



ISBN 978-601-04-5190-2



9 786010 451902

www.magkaznu.com



ҚАЗАҚ
УНИВЕРСИТЕТІ
БАСПА ҮЙІ



Г. Қ. Атанбаева

ЖАНУАРЛАРДЫҢ ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕСІНЕ
АУЫР МЕТАЛДАРДЫҢ ӘСЕРІ ЖӘНЕ
ОЛАРДЫ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ
ҚОСЫЛЫСТАРМЕН РЕТТЕУ

Монография

Алматы
«Қазақ университеті»
2021

ӘОЖ 59.083:59002

КБЖ 28.6 в 6 я 91

А 90

Баспаға әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің Ғылыми кеңесі (№6 хаттама 26.01.2021 жыл) және Редакциялық-баспа кеңесінің (№3 хаттама, 12.03.2021) шешімімен ұсынылған

Пікір жазғандар:

биология ғылымының кандидаты, асс. профессор **С.Н. Әбдірешов**

биология ғылымының докторы, профессор **Б.Қ. Заядан**

биология ғылымының докторы, профессор **М.К. Мырзахметова**

биология ғылымының докторы, асс. профессор **Л.Қ. Бақтыбаева**

Атанбаева Г.Қ.

А 90 Жануарлардың иммундық жүйесіне ауыр металдардың әсері және оларды биологиялық белсенді қосылыстармен реттеу: монография / Г.Қ. Атанбаева. – Алматы: Қазақ университеті, 2021. – 133 б.

ISBN 978-601-04-5190-2

Монографияда жекелеген және созылмалы түрде РІШК байланысты ауыр металдармен уландырғанда егеуқұйрық организмдегі иммунофизиологиялық жағдайын салыстырмалы түрде бағалағанда, алынған материал ортаның стресстік факторларына организмнің резистенттілікпен қамтамасыз етілуде табиғи пиперидинді биологиялық белсенді қосылыстардың ролі жөнінде ұғымын кеңейтеді. Ауыр металдардың жекелеген, біріккен қосындымен уланған және жаңа пиперидинді қосылыстарды енгізгенде егеуқұйрықтардың иммунологиялық күйі оның физиологиялық ерекшелігіне қатысты жүргізілген зерттеу жұмыстарының нәтижелері бекітілді, сонымен қатар табиғи БИВ-3, БИВ-4, БИВ-7 иммунореттеуші қосылыстардың қолдану нәтижелері ортаның экстремалды факторлар мен ауыр металдардың әсеріне шалдыққан адам мен жануарлар организмдегі бейімделу мүмкіншілігін жоғарлату әдістерін өңдеуде қолдануға болады. Ғылыми тұрғыда алғанда бұл еңбек иммунология және физиология саласындағы маңызды бір бөлігі болып есептеледі. Жаңа пиперидинді қосылыстардың әсерімен иммуностимулдаушылығын зерттегенде, қорғасын ацетатымен улау барысында Т-хелпер және Т-супрессор субпопуляциясында да левамизол препаратымен салыстырғанда, БИВ-3, БИВ-4, БИВ-7 қосылыстарының белсенділігі жоғары болды. БИВ-3 қосындысында Т- және В- лимфоцитарлық көрсеткіштерінің белсенділігінің артқаны айқындалған.

Ғылыми еңбекті жоғарғы оқу орындарындағы иммунология, медицина, физиология саласында қызмет ететін тұлғалар пайдалана алады.

ӘОЖ 59.083:59002

КБЖ 28.6 в 6 я 91

ISBN 978-601-04-5190-2

© Атанбаева Г.Қ., 2021

© Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, 2021

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

РШК – рұқсатты шектеулі концентрация
МФЖ – моонуклеарлы фагоцитарлы жүйе
ДНҚ – дезоксирибонуклеин қышқылы
РНҚ – рибонуклеин қышқылы
 Zn^{2+} – екі валентті мырыш ионы
 Pb^{2+} – екі валентті қорғасын ионы
 Cd^{2+} – екі валентті кадмий ионы
мг/л – миллиграмм литріне
мг/кг – миллиграмм килограммына
ЛД₅₀ – жануарларды 50%-тік өлімге әкелетін летальды дозасы
РТЭ – розетка түзілудің эритроцитарлық реакциясы
В-РТЭ – комплементке тәуелді
В – лимфоциттермен розетка түзілудің эритроцитарлық реакциясы
БТ – РТЭ – белсенді Т – лимфоциттерді анықтау үшін розетка түзілудің эритроцитарлық реакциясы
цАМФ – циклдік аденозинмонофосфат

КІРІСПЕ

Зерттеу жұмысының өзектілігі. Қазіргі таңдағы физиология ғылымында организмнің иммунологиялық күйінің бұзылу және төмендеу мәселесі өркениетті қоғамда маңызды мәселелердің бірі болып табылады. Ғылыми-техникалық және өнеркәсіптік прогресс ғасырда, жоғарлаған техногенді және ауыр металдар әсеріне байланысты психикалық жүктемелерді әр уақыт бастан кешіреді. Организмнің жауап реакциясы ретінде қоршаған ортаның қолайсыз факторларының әсерінен организмнің қорғау жүйесі жетерліктей жоғары деңгейде болып, нәтижесінде қанның иммунологиялық көрсеткішінің өзгеретіндігі жалпы имунофизиологиялық үрдістен көрінеді [1, 2]. Стресс кезінде қанның лейкограммалары мен жалпы лейкоцитарлы көрсеткіштерінің өзгеруі белгілі бір мөлшерде организмнің иммунологиялық жетістігіне байланысты [3, 4].

Жоғарыда айтылғаннан басқа, әдебиетке шолу жасағанда ауыр металдармен уланған организмге имностимулдаушы препараттардың улылығымен белсенділігінің өзгерістері зерттелмегені көрсетілген [5 – 7]. Бірақ темірдің әсерінен көптеген микро-орғанизмдердің дамуына қажет және оның әлсізденуінен патогенді микрофлораның өсуі төмендейді, сонымен қатар темірге тәуелді лимфоцит пен фагоциттің қызметі организмнің ферменттердің белсенділігін қамтамасыз ететіні анықталған [8, 9].

Көптеген созылмалы аурулар жағымсыз экологиялық факторлардың адам организміне әсер етуінің нәтижесі деп есептеледі. Аурудың басталуы организмнің иммундық қызметінің төмендеуімен байланысты. Имностимулдаушы препараттар организмнің резистенттілігін арттыруға және аурудың ары қарай дамуының алдын алуға мүмкіндік береді. Иммунотапшылық жағдайы иммундық жүйенің бір немесе бірнеше элементтері қызметтерінің жойылуының немесе жетіспеушілігінің нәтижесінде пайда болады. Арнайы иммундық тапшылық негізінде туындайтын ауру себептері, жүре пайда болатын иммунитет негіздері – Т– және В–лимфоциттер қызметтерінің бұзылуы болып табылады. Ал арнайы емес иммунотапшылықтар иммундық жүйенің

иммундық жауапта салғырт әрекет ететін комплемент және фагоциттер секілді элементтерінің бұзылуына байланысты. Алғашқы иммунотапшылық жағдайы иммундық жүйе клеткаларының ішкі ақауларынан және көбіне генетикалық өзгерістерден болады. Ал екінші иммунотапшылық жағдайы организмге экологиялық факторлардың (ауыр металдар және т.б.), дәрілік препараттардың әсерінен, тамақтанудың жетіспеушілігінен туындайды. Сондықтан да, екінші иммунологиялық тапшылық организмдегі клеткаларының генетикалық өзгерістерге негізделмегені, яғни жүре пайда болған фактор болып және оны алдын алуға болатыны дәлелденген [10-12].

Қазіргі кезде қоршаған ортада ауыр металдар жеткілікті мөлшерде кездеседі. Сондықтан, организмнің ауыр металдардың әсеріне қарсы тұру төзімділігін жоғарлататын тәсіл іздеу негізгі өзектілігі болып табылады [13]. Сонымен қатар табиғи пайда болған биологиялық белсенді қосылыстарға және иммунореттеуші құрылымға ие, организмнің экстремальді әсерге төменділігін жоғарлататын, әсіресе, пиперидинді қосылыстарына аса қызығушылық тууда. Мұндай қосылыстарға пиперидинді құрамдас қатарлы иммунды реттеуші биологиялық белсенді қосылыстарда жатады [14, 15]. Өзінің құрамының арқасында пиперидинді қосылыстар организмнің қорғаныс күшіне оңды әсер етеді [16].

Қазіргі таңға дейін ауыр металдардың және табиғи биологиялық белсенді қосылыстардың әсеріне ұшыраған организмнің иммунофизиологиялық ерекшеліктерін ескере отырып, оның себептерін анықтауда нақты зерттеу жұмыстары қолға алынды. Бірақ артық мөлшердегі металдар иондарының жануарлар мен адамдардың иммундық жүйесіне әсері жеткілікті көлемде зерттелмеген. Организмнің иммундық күйін арттыру үшін табиғи және синтетикалық текті иммуностимулдаушы препараттар пайдаланатыны қарастырылады.

Осыған байланысты ауыр металдармен улану барысында жаңа белсенді иммуностимулдаушы препараттарды табуға және олардың көмегімен организмнің қалпына келтіру жұмыстың өзектілігі мен маңыздылығын негіздейді.

Зерттеу жұмысының мақсаты мен міндеттері: Ауыр металдардың әсерінен пайда болған егеуқұйрықтардың иммундық

клеткалардағы өзгерістерді анықтау және оларды биологиялық белсенді қосылыстармен қалпына келтіру мүмкіндіктерін зерттеу.

Жұмыстың мақсатына байланысты келесі міндеттер қойылды:

1. Мырыш, қорғасын, кадмий және осы үш металл тұзының қосылысының рұқсатты шектеулі концентрациясынан (РШК) 25, 50, 75, 100 есе арттырылған мөлшерінің егеуқұйрықтардың лейкоцитарлық көрсеткіштеріне әсерін зерттеу;

2. Егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттер санын мырыш, қорғасын, кадмий және осы бірлескен үш тұздың қосылысының РШК 50 есе арттырылған мөлшерінің әсерінен кейінгі 60 күндік мерзімде қадағалау;

3. Жануарлардың шеткі қанының лейкограммасына мырыш, қорғасын, кадмий және осы үштұздың қосылысының РШК 50 есе арттырылған мөлшерінің әсерінен кейінгі 2 айлық мерзімде зерттеу;

4. Ауыр металдардың әсерінен пайда болған иммунодепрессивтік күйді жаңа пиперидин қосындылармен БИВ-1, БИВ-2, БИВ-3, БИВ-4, БИВ-5, БИВ-6, БИВ-7 қалпына келтіру.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы: Алғаш рет жануарлар ағзасына мырыш, қорғасын, кадмий ауыр металдарының жеке-ленген және бірлескен әсерлерінен туындаған иммунофизиологиялық ауытқулардың шығу өзгерістері мен оның салдарын қалпына келтіру зерттелінді.

Мырыш, қорғасын және кадмий тұздарымен уланған кейін шеткі қанның жалпы лейкоцитарлық көрсеткішінің және лейкограммасының өзгеруі уландыру ұзақтығына, РШК маңызына байланысты екені және иммундық клеткаларында біршама өзгерістер болатындығы анықталды.

Алғаш рет пиперидинді қосылыстар қатарындағы биологиялық белсенді қосылыстардың БИВ-3, БИВ-4 және БИВ-7 жануарлар ағзасына иммундық клеткаларына оңды әсер етуі, сонымен қатар ауыр металдармен уланған егеуқұйрықтар қанының лейкоцитарлық формуласына белсенділік көрсеткені байқалған.

Монографияның теориялық және практикалық құндылығы: Алынған материалдар ауыр металдармен және пиперидинді қатардағы белсенді қосылыстарды енгізгенде ағзаның иммундық күйін зерттеуде, теориялық және практикалық маңыздылығын толықтырып және кеңейтті.

Жүргізілген зерттеу жұмыстарының нәтижесі, ауыр металдардың әсерінен уланған адамдар мен жануарлардың иммунды жүйесінің бұзылуына теориялық негіз болып табылады. Маманданған физиологиялық көрсеткіштердің жалпы нәтижесі ағзаның иммунды күйінің бұзылу деңгейін және төмендеуін жаңа биологиялық белсенді қосылыстардың көмегімен қалпына келтіруге мүмкіндік берді.

Жұмыстың нәтижелері университеттерде және медициналық жоғары оқу орнында студенттерге арналған лекциялық курстарда қолдануға болады. Атап айтқанда, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ оқу орнында «Экологиялық физиология» және «Адам және жануарлар физиологиясы», «Иммунология» курстарының оқу бағдарламасына енгізілді.

Монографияның құрылымы мен көлемі: Ғылыми жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолу бөлімінен, зерттеу нысандары мен әдістерінен, зерттеу нәтижелерін талқылау, қорытынды мен түйіндерден, пайдаланған әдебиеттер тізімінен тұрады. Диссертацияның көлемі 101 басылым беттен, оның ішінде 8 кесте және 24 сурет берілген, әдебиеттер тізіміне 215 ғылыми отандық және шет елдік ғалымдарының жұмыстары пайдаланылды.

1. ЛЕЙКОЦИТ ТҮРЛЕРІ, САНДЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРҒА АУЫР МЕТАЛАДАРДЫҢ ӘСЕРІ

1.1 Лейкоцитарлық клеткалардың қызметтері мен сандық өзгерістері

Ауыр металдармен әсер еткенде адам мен жануарлар организмнің бейімделушілік мүмкіндіктерін төмендетіп және қорғаныс күшінің қажуы мен әлсіреуін тудыратын организмнің функциялық жүйелеріне қысым түсіре отырып бұзады. Мырыш, қорғасын, кадмий секілді жағымсыз факторлардың жекеленген және бірлескен әсерлерінен айқындалған ауытқуларды қалпына келтіру үшін клеткалық механизмдерді анықтаудың және иммуностимулдаушы қасиеті мен әсерлерін айқындайтын, табиғи шығу тегіндегі жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды іздеп табудың қажеттігі мен маңыздылығын көрсетеді және зерттеу жұмысының жүргізудің негізі болып табылады.

Қан, лимфа және ұлпа сұйықтығы организмнің ішкі ортасын құрайды. Организмдегі клетканың қалыпты жағдайда тіршілік етуіне ішкі орта құрамының және физика-химиялық қасиетінің салыстырмалы жағдайда тұрақты болуына біркелкі жағдай жасайды. Бұл процесс көптеген мүшелердің қызметі арқылы іске асырылады. Организмдегі қоректі заттарды тасымалдап, таратып зат алмасу кезінде пайда болған зиянды өнімдерді сыртқа шығарып отырады. Қанды жеке бір жүйе есебінде қарастыруға болады [17]. Осы жүйе төрт бөліктен тұрады:

- шеткі қан немесе қан тамырлары арқылы ағатын қан;
- қан өндіруші, жасаушы (сүйектің қызыл кемігі, лимфа түйіндері және көкбауыр);
- қанды таратушы мүшелер;
- нейрогуморальді реттеуші аппараттар.

Қан жүйесі

- тасымалдау қызметі, тыныс алу, қоректік және қорғаныштық қызметтерімен қатар, сонда-ақ креаторлық байланыстарды қамтамасыз ету – плазма және қан клеткалары арқылы макромоле-

кулалар клетка аралық ақпараттарды беріп, клетка ішіндегі белок синтезін реттелуін қамтамасыз етеді, тканьдердің құрылысының калпына келуін реттейді [18].

Иммунитет – бөгде заттардан қорғанудың және күресудің жолдарын қамтамасыз етеді. Микробқа және вирустарға, паразиттерге мен ісік ауруларына қарсы, тканьдерді егуге және т.б. Оларды іске асырудың екі жолы бар. Оның өзіне тән арнаулы механизмі (арнайы) және өзіне тән емес (арнайы емес) механизмі болады.

Өзіне тән емес механизміне жататыны тері және кілегей қабаты болып табылады. Олар кедергілік қызмет атқарады, мысалы, бүйрек зиянды өнімдерді сыртқа шығарады. Сонымен қатар ішек және бауыр, лимфа түйіндері. Бұған тағы да жататындар қан плазмасының қорғаныштық қасиеті (j-глобулин), интерферон көптеген вирустардың активтігін жояды.

Өзіне тән механизмі (арнайы) – лимфоциттердің арқасында арнаулы гуморалды (антител немесе иммуноглобулинді) және клеткалық (иммундық лимфоциттердің түзілуі) иммунитеттердің түзілуі. Иммунитеттер пайда болып, бөгде заттардың-антигендердің әсеріне қарсы жауап береді. Ересек адамдардың қанында $4,9 \times 10^9$ кл/л (4000-9000 кл/мкл) лейкоцит болады. Бұлардың саны эритроциттерге қарағанда 500-1000 есе аз. Санының көбеюін лейкоцитоз, ал азаюын лейкопения деп атайды [19].

Лейкоциттер. Адам организмін әр түрлі микробтардан, вирустардан, ауру жұқтырушы қарапайымдардан, бөгде заттардан қорғап отырады. Былайша айтқанда, иммундық жүйені қамтамасыз етеді.

Лейкоциттер екі топқа бөлінеді: гранулоциттер (түйіршікті) және агрулоциттер (түйіршіксіз). Гранулоциттерге жататындар: нейтрофилдер, эозинофилдер және базофилдер. Агрулоциттерге: лимфоциттер және моноциттер жатады. Клиникада ең басты шешуші рөлді атқарушы жағына баға бергенде олардың өзара қарым-қатынасындағы өзгеруімен қатар сандық өзгерісіне ұшырауына көп көңіл бөлінеді. Жекеленген лейкоцит түрлерінің пайыздық қатынасын лейкоцитарлы формула немесе лейкограмма деп атайды [20].

Нейтрофилдер – ақ қан клеткасының ішіндегі ең көп тобы, ол лейкоциттің 50-75%-ын құрайды. Өзінің аты, ол бейтарап бояумен боялатын қабілеттілігі бар екендігінен шыққан. Нейтрофил ядросының формасына байланысты, жас (метамиелоциттер) таяқша тәрізді ядро, сегмент ядролы болып үш түрге бөлінеді. Жас немесе метамиелоциттер лейкоформулада 1%, таяқшалы ядролары 1-5%, сегмент ядролылары 45-70 % құрайды.

Көптеген аурулар қозған кезде жас нейтрофилдердің саны жоғарылайды. Жас нейтрофилдер мен ересек нейтрофилдердің арақатынасына қарай нейтрофилдердің солға жылжуы немесе "қалпына келу көрсеткіші" деп атайды. Бұлай деп атауының басты себебі лейкограммада нейтрофилдердің орналасуы, олардың ересек күйге жету деңгейіне қарай солдан оңға қарай орналасқан. Бұл "ауытқуды" есептегенде миелоциттердің жас нейтрофилдердің және таяқша тәрізді ядролар формаларының сегмент ядроларының санының қатынасына қарай есептеп шығарады. Қалыпты жағдайларда бұл көрсеткіштің деңгейі 0,05-0,1-ға тең. Ауыр жұқпалы аурулармен ауырғанда, кейбір асқынған ауру кездерінде оның деңгейі 1-2-ге жетеді. «Ауытқу» деңгейіне қарай аурудың жағдайын анықтайды. Қанның құрамында 1%-ға жақын нейтрофил қозғалыста, айналымда болады. Ал қалғандары тканьдерде жинақталады. Сонымен қатар сүйектің қызыл кемігінде, айналыста қозғалып жүрген нейтрофилден 50 есе көп мөлшері жинақталған.

Нейтрофилдердің ең басты қызметі – организмге енген микробтармен улы заттардан қорғау. Бұлар зақымдалған жерге бірінші жетіп өзінің қорғаныштық қызметін атқара бастайды. Олардың жалған аяқтары бар. Қозғалу жылдамдығы 40 мкм/минутына. Лейкоциттердің шығуына «миграция» көмекке келеді. 1 нейтрофил 20-30 бактерияларды жойып отырады. Бірақ өздері де өліп қалады. Фагацитоздық қызметтен басқа да нейтрофилдер микробтарға қарсы да күрес жүргізеді. Қоршаған ортаға лизосомдық белок катионын және гистондарын бөліп, шығарып отырады. Вирустарға қарсы күрескенде нейтрофилдер интерфаза өнімін бөліп әсер етеді. Кейбір биологиялық активті заттар адреналин, ацетилхолин, гормондар, нейтрофилдер қызметін күшейтеді, кейде төмендетеді. Олардың белсенділігі микробтан бөлінген токсиндердің тіршілік өнімдеріне байланысты болады [21].

Эозинофил – барлық лейкоциттердің 1-5%-ті құрайды. Цитоплазмада түсіп, қышқыл бояу (эозин) арқылы боялады. Сондықтан да, оның аты осыған байланысты аталады. Эозинофилдің ең басты қызметі белоктық токсиндерді ұсыздандырып, оларды бұзу, бөгде белоктарды, антиген-антидене комплексін жою. Эозинофилдер базофил және майлы клеткалардағы гистаминдерді жойып отырады. Гистаминаза деген ферменттерді бөліп, сіңген гистаминдерді бұзып отырады. Гистаминдерді сіңіріп немесе нейтралдау арқылы зақымдалған жердегі асқыну процесін тоқтатады. Аллергия кезінде, глистердің көбеюінен пайда болған жұқпалы ауру кезінде, бактерияға қарсы ем жасағанда эозинофилдердің саны көбейеді. Себебі, осы жағдайда май клеткалар және базофилдер бұзылып, олардан көп мөлшерде гистаминдер бөлініп, эозинофилдердің көмегімен бейтараптанады. Тағы да бір атқаратын қызметі плазмогендерді шығарудың нәтижесінде фибринолиз процесіне қатысады [22].

Базофил – гранулоциттердің ішіндегі ең аз мөлшерде (0-1% барлық лейкоциттің) болатын түрі. Олардың түйіршіктері негізгі бояумен боялады. Соған байланысты оның атына сай базофилдің қызметі оның құрамындағы биологиялық белсенді заттардың болуына байланысты. Олар да дәнекер тканіндегі майлы клеткалар сияқты гепарин және гистамин бөледі. Бұл клеткалар гепароцит тобына біріктіріледі. Базофилдің саны ауру қатты асқынған кезде немесе ұзаққа созылған ауру жағдайында көбейеді. Базофилдегі гепарин аурудың асқынған жерінде қан ұюға қатысады. Ал гистамин капиллярлардың қабырғасын кеңейтеді. Бұл жағдай ісіктің жиырылып жазылуына мүмкіндік туғызады.

Әр түрлі аллергиялық ауру кезінде де базофилден және майлы клеткалардан антиген-антидене комплексінен бөлінген гистамин демікпеге (крапивница) айналу базофилдің мөлшерінің көбеюінен деп айтуға болады.

Моноцит – барлық лейкоцит құрамының 2-10%-ті алады. Амеба сияқты қозғала отырып фагоцитарлық, бактериоциттік қызмет атқарады. Бір моноцит 100-ге дейін микробты жеп қояды. Мұның белсенділігі қышқыл ортада жүреді, ал нейтрофил болса мұндай ортада белсенділік көрсете алмайды. Моноциттердің көмегімен ауру пайда болған жердегі микробтарды, өлген лейкоциттерді, тканьдегі асқынған клеткаларды тазалап, жараның қалпына ке-

луіне (регенерация) мүмкіндік жасайды. Сондықтан да оларды «организмдегіны тазалаушылар» деп те атайды.

Моноциттер – мононуклеарлы фагоцитарлы жүйенің (МФЖ) басты тізбегі. Бұл элементтер жүйесінің айрықша белгілерінің бірі фагоциттік және пиноцитоздік қабілеттілігі. Себебі, комплементке және антиделерді қармап сезуге арналған рецепторларының болуынан және олардың шығу тегімен морфологиялық құрылысындағы ұқсастық.

Моноциттер тканьге өткеннен кейін олар макрофагқа айналады. Фагоцитоздың қасиетімен қоса макрофагалар арнаулы иммундық қасиетін құрайды. Бөгде заттарды сіңіріп, оларды ерекше қосылыс иммуногенге айналдырады. Сөйтіп, лимфоциттермен бірігіп иммундық жауап береді. Макрофагалар асқынған жердегі клеткаларды орнына келтіруге, липаза және темір алмасуына, ісікке және вирусқа қарсы күреседі. Осылардың басты себебі, олар лизосим, комплемент (қанның сұйық заты) интерферон, эластаз, колагенез фибриногендік факторларды бөлуі болып табылады.

Лимфоциттер – лейкоциттердің 20-40%-ын құрайды. Лимфоциттердің басқа лейкоциттерден айырмашылығы олар қан тамырынан шығып тканьдерге кіріп қана қоймай, қайтадан қанға келіп түседі. Олар басқаларына қарағанда ұзақ уақыт 20 жылдан аса (кейбіреулер өмір бойы) тіршілік етеді [23].

Организмдегі ең басты иммундық жүйе болып есептеледі. Сонымен қатар өзіне тән иммундық «бақылау» жасауға жауап беруші клетка болып табылады. Бөгде заттардан қорғау мен ішкі ортаның генетикалық тұрақтылығын сақтайды. Тағы да бір таңқаларлық қасиет өздеріндегі ерекше рецепторларының көмегімен "өзінікін" және басқа "бөгделерді" ажырата алады. Қорғаушы антиденелер түзеді, бөгде клеткаларды жояды. Трансплантаттың күшімен тартылу реакциясын қамтамасыз етеді.

Жоғарыдағы керсетілген қасиеттер лейкоциттердің арнаулы формалары арқылы іске асырылады. Барлық лимфоциттер 3 топқа бөлінеді. Т-лимфоциттер (тимус тәуелді), В-лимфоциттер (бурса тәуелді) және нөлдік. Т-лимфоциттер сүйектің қызыл кемігіндегі клетка негізін салушылардан шырыш айырықша безге (тимуска) бөлініп, содан кейін лимфа түйіндеріне, көкбауырға немесе қан құрамына өтіп айналыста, қозғалыста болады. Сөйтіп, олар барлық лимфоциттердің 40-70 %-ын құрайды [24].

Т-лимфоциттердің де бірнеше түрлері бар, олардың атқаратын қызметі әр түрлі. Хелпер-клетка (комплекті) В-лимфоциттермен байланысып, оларды плазмалық клеткаға ауыстырады. Супрессорлы клеткалар (тежеуші) В-лимфоциттердің шамадан тыс реакциясын тежейді. Басқа лимфоциттердің арақатынастарының тұрақтылығын сақтауға қатысады. Бөгде клеткалармен қосылып, оларды бүлдіріп жойып отырады. Ісік клеткаларын, бөгде транспланттарды, мутантты-клетканы жоя отырып генетикалық тепе-теңдікті сақтайды. Киллер-клетканың біреуі бір бөгде клетканы жойып отырады. Киллер-клеткалар иммундық медиаторлар немесе лимфокиндер бөледі. Бұл лимфокиндер лизосомдық ферменттерді белсендіріп немесе макрофагтардың көмегімен бөгде клеткаларды жойып отырады. Т-лимфоциттердің ішінде, сонымен бірге иммундық еске сақтайтын клеткаларда кездеседі және амплифайер клеткаларда бар (Киллер-клетканы белсендіруші). Т-лимфоциттер иммундық бақылауда да үлкен рөл атқарады. Егер осы клеткалардың қызметі баяулайтын болса, ісіктің дамуына, аутоиммундық ауру (өзінің тканін өзі бөгде клетка сияқты қабылдайды) және әр түрлі жұқпалы ауруларға қарсы төзімділігі төмендейді [25].

Адам Т-лимфоциттің теофиллинге сезімталдығын Торондағы балалар емханасының қызметкерлері адам Т-лимфоциттің субпопуляциясының теофиллин мен өңдеуде әр түрлі сезімталдық үрдісімен қой эритроцитінен розетка түзуде дифференцирлеу негізінде еңбектері шықты. Авторлар, сонымен бірге Е-розетка түзу қабілетінде Т-супрессорлар жойылады және Т-хелперлер сақталынады (Е-розетка түзілу клеткалар теофиллинге сезімтал және теофиллин резистенті, ТУ-РТЭ және ТР-РТЭ). Бұл әдіс қарапайым, арзан және аз уақыт қажет етеді, бірақ кеңінен тарамған. Себебі зерттеуге негізделген әдістің жетерліктей сенімді емес.

Бұл еңбектердің негізі теофиллинді сұйықтық негізінде жатқан клиникада алынған нәтижеге арналған, сонымен бірге әдістің қолдану аймағында анықтаудағы ақпарттарды бағалау болып табылады [26].

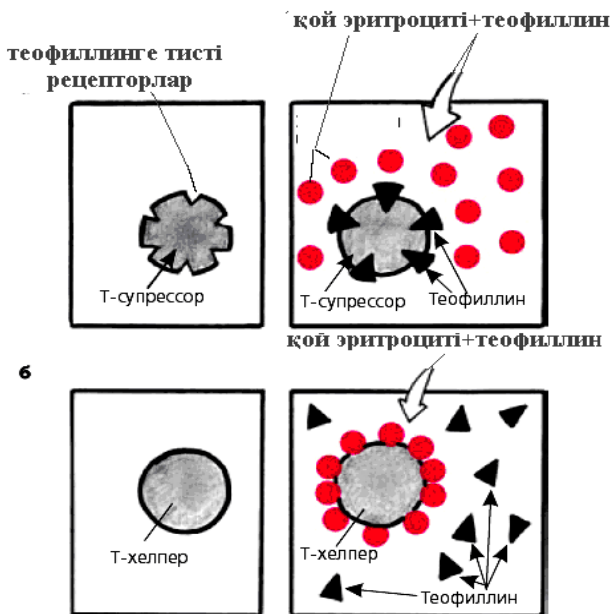
Розетка түзілу эритроцитарлық реакциясы (РТЭ) саның максималді төмендеуі теофиллиннің 1-10мМ концентрациясында 37°C температурада 1 сағат аралығында инкубацияланғанда жетеді; бірақ теофиллиннің 10 мл концентрациясында клеткаға токси-

калық әсерін көрсетеді. Теофиллиннің эффектісі 15 минутта жетеді. Теофиллиннің әсер ету эффектісінің шарты бойынша 37°C температурада инкубацияланады 4°C температурада әсер көрсетпейді. Теофиллин сұйықтығын қондыруда концентрациясы 3мМ (0,6мг/мл) және 60 минут 37°C температурада инкубациялау қолданылады (сурет 1). Осындай жағдайда ТЧ-РЭТ мөлшері көптеген авторлардың мәліметі бойынша қан моноклеарлардың жалпы санының 12-18% құрады (Т-клеткасының санынан 20-25%), ТР-РЭТ мөлшері моноклеар санынан 45-55% (Т-клеткалар 75-80%). ТР мен ТЧ-РЭТ ара қатынасы қанда және ересек адамдардың миңдалиналарында 2,5-3,8 құрады. Теофиллиннің әсерінде белсенді РЭТ түзілуі екі есе азаяды [27, 28].

Т-клетканы құрамында теофиллиннің әсер ету эффектісі жетерліктей маманданған: Тү-клеткалар Е-рецепторларын жоғалтады, Ес_v-рецепторын емес, сол сияқты Т_м-клеткалар Ес_м-рецепторын жоғалтады, бірақ Е-рецепторын сақтап қалады. Теофиллин әсері қайтымды: шаюдан және 37°C температурадан 2 сағат аралығында клеткаларды инкубацияланған РЭТ деңгейі бастапқы күйіне келеді.

Теофиллиннің қатысумен де, розетокты тұндыру жолымен ТР және ТЧ- РЭТ -ты бөлуде ТЧ-РЭТ 26%-ке Т_м-жасушамен, ал ТЧ-РЭТ 91%-ке Тү-жасушамен көрсетілген. *In vitro* овальбуминына гуморалді жауап беру барысында алғаш рет хелперлер, екінші рет-супрессорлардың құрамын байқаған. Теофиллинмен өңдеуде тек қана супрессорлары клеткалардың негізін салушыларын алуға мүмкіндік бермейді, сонымен бірге олардың супрессорлары белсенділігін индуцирлейді [29]. Бұл мәліметтер теофиллинге Е-розетка түзу сезімталдығын бағалау бойынша Т-клетка субпопуляциясының идентификациясы үшін негіз болып тұрады [30]. Сонымен сау адамдардың қан клеткасының талдаулар негізінде алынған нәтижелер, қосымша зерттеуден басқа патология жағдайында кеңінен тараған. Теофиллин 1,3-демилксантин және бронхолитикалық әсері бар кеңінен таралған дәрілік препарат болып табылады. Басқа метилксантиндер сияқты ол циклді АМФ-тен циклді емес формасына өтуін катализдейтін фосфодиэстеразаны ингибирлеп клетка ішілік цАМФ деңгейін жоғарлатуды қамтамасыз етеді (сурет 1).

Мұның салдарынан теофиллин әртүрлі клеткалар типінің дифференцировкасын индуцирлеуге қаблетті: кератиноциттер, адипоциттер, лейкозды В-лимфоциттер клеткамеланомы. Бір мезгілде теофиллин клеткапролиферациясын, ондағы РНК синтезін қысады, олардың формаларын өзгертеді, клеткалардың адгезивтілігін тудырып, мөлшерін азайтады.



1 сурет – Қой эритроциті мен теофиллиннің көрінісі [30]

Теофиллин эффектісін тек цАМФ жүйесі арқылы ғана жүйкеге асырмайды; ол аденозин орнына ДНҚ молекуласын орнатуға қаблетті [31].

70-жылдардың басында клеткада цАМФ деңгейінің жоғарлауы Т-клеткаға құрамдас Т-лимфоциттер маркерлерінің жоғарғы бөлігіне пайда болуға қаблетті клеткаларда цАМФ-деңгейін жоғарлататын факторлардың бар екендігін тапты. Эффект теофиллин үшін жазылған: тышқанда претимоцитіне әсер еткенде Thγ-1-антиген түзеді, ал адамның эмбрональді бауырының клеткаларына, әсер еткенде олардың бөліктері Е-розетка түзу қабілетіне ие болады. Сол механизм теофиллинмен әсер еткенде адам-

ның сүйек кемігіндегі клеткаларының 5-6% Е-рецептор индукциясы негізінде жатқаны әбден мүмкін [32].

Бірақ одан кейін адамның жетілген Т-клеткаларына факторларды әсер ете отырып цАМФ деңгейін жоғарлататын мәліметтер алынады, олардың Е-розетка түзу қаблеттілігі төмендейді, ал сол кезде цАМФ деңгейін жоғарлататын агентпен әсер еткенде жоғарлайды. Зерттелген жоғарыдағы жұмыста теофиллинмен әсер ете отырып, клеткада цАМФ-тың жиналуының әсерінен Е-розетка түзуге қаблеттілігінің жоғалуы алғаш рет Т-клетканың анықталған субпопуляциясымен байланысты болады [33, 34].

РТЭ санының төмендеуі бұл жоғарлаудың белгілі механизіміне тәуелді емес, цАМФ деңгейіне жоғарлататын, агентпен әсер еткенде жүреді: аденилатциклаза активаторының (β -адренергиялық агенттер, E_2 простогландин, аденазин теңдей дейгейінде фосфодиэстераза ингибиторлары пайдалы (теофиллин, дибутирил-3', 5'-цАМФ; аденозин үшін агенттер β -адренергиялық (изопротеренол) немесе гистаминді H_2 -рецепторлар арқылы немесе маманданған рецепторлар арқылы әсер етеді немесе агенттер рецепторсыз клетка ішіне өтеді ешқандай әсері жоқ. Сол сияқты, дәл цАМФ деңгейінің жоғарлауы, басқа эффектілер емес көрсетілген агенттер топтарында Т-клеткалардың анықталған түрлерінде Е-розетка түзу қаблеттілігін жоғалтады [35, 36].

Е-розетка түзу қабілеті клеткалардың жоғалу себебі қой эритроциттері үшін олардың жоғарғы беттеріндегі рецепторлардың жоғалуы. Е-рецепторлардың жоғалуы олардың блокадаларының, маскировкаларының немесе шынды түрде жоғалу салдарынан болуы мүмкін. Беткі құрылымдардың таңдаулы шығындарының негізгі механизімі кэппинг-лигандаларымен бұл әсерлерді көрсететін агенттер үшін түрлі рецепторлармен байланысында орын алады. Е-рецепторлардың сиарлеу маңының тікелей сұрақтары қарастырылмаған, бірақ сиальді қышқыл Е-рецепторларын біртіндеп маскирлейді, ал десиальділер Е-розетка түзу үрдісін күшейтетіні белгілі. Бірақ сиалирлеу үрдісі цАМФ деңгейіне байланысты жоқ және қысқа уақытта *in vitro* жағдайын эффективті орындауы сенімді емес. Шайылудан шетін Е-рецепторларының қалыптасуы үшін белсенді белок синтезіне теофиллиннен қажеттілік Е-рецепторлары белок синтезінің уақытша тоқтауын көрсетеді. Сол уақытта теофиллин мен өңделмеген Т-

клетканың Е-рецепторларына пурамицин эффектісін жоқ болуына, бұл мембранды белоктар ақырын түрде жетерліктей алмасады және синтездің тоқталуынан 15-30 минутқа Е-рецепторлардың жоғалуынан туындамайды.

Қарастырылып отырған эффектің ретінде клетка ішілік цАМФ деңгейін жоғарлауынан, жүретін қайта құрылу салдарынан Е-рецепторлар маркировкасы маңызды орын алады. цАМФ мембранды белоктарды фосфорлау цАМФ-не тәуелді протеинкиназаларды белсендіретіні белгілі. цАМФ деңгейіне байланысты мембраналар альтернативті конформационды жағдайда тұрады деген мәліметтер бар. Мұндай жағдай цитоплазмаға байланысты. Туберкулин фосфорленуі мембранды белоктардың қорғасын жоғарлатуға қатысатын микротүтікшелердің тұрақтануына алып келеді. Мембранды белоктардың теңдей орналаспауы липидтермен байланысуына негізделген; соншалықты Е-рецепторлардың липидофильді белоктармен байланысқанда айтылған механизмдердің таралуына себебін тигізеді. Т-клеткалардың бөліктері, орналасу түрі мембрананың алғашқы күйіне байланысты, сондықтан цАМФ деңгейінің жоғарлауын претимоциттер Е-рецепторы демаскирлеуі мүмкін [37].

цАМФ-тәуелді протеинкиназ белсенділігі ген белсенділігін реттейтін белок фосфорленуге келеді. Егер жағдай мембранада қайтымды клетка модификациясы ретінде қарастырса, онда геннің активациясы немесе репрессиясы қайтымсыз дифференцирленетін үрдіске алып келеді. Жоғарыда теофиллиннің кейбір түрлеріне «дифференцирленетін» әсер еске алынды. Әрине ол Т-клетка байланысты туындайтын: претимоциттер Е-РТЭ-та жетіледі, супрессорлы клетканы қалауда супрессорлы белсенділік индуцирленеді.

Сол сияқты Т-клеткаларына теофиллиннің әсері мембрананың модифицирленген әсерінен: және «дифференцирленуші» эффектіден туындаған. Осы екі эффектіде клеткада цАМФ деңгейінің жоғарлауына протеинкиназ активациясына байланысты және олардың есебінен мембрананың фосфорленуін және регуляторлы белоктар орналасады.

Е-розетка түзу теофиллинге әсерін салыстыру әдісінің тесті, ең қарапайым, арзан, тез және мүмкіндігі бар [38].

В-лимфоцит, бұл да сүйектің қызыл кемігінде құрылады. Ал бөлінуі ішектің лимфалық тканінде, соқыр ішекте, таңдай және тамақ бадамшасында жүреді. Олардың қандағы құрамы 20-30%, В-лимфоциттің басты қызметі-антидене құру арқылы гуморалды иммундық жүйе құру. Антигендермен кездескеннен кейін В-лимфа сүйектің қызыл кемігіне, көкбауырға және лимфа түйіндеріне өтіп, сол жерлерде көбейіп, плазматикалық клеткаға айналып, иммунды Y-глобулин деген антидене бөледі. В-лимфоциттердің өзіндік қасиеті, ерекшелігі болады. Әрбір тобының (клон) әрбір антигенге қарсы тұратын антиденесі болады. В-лимфоциттердің де ішінде ерекше түрлері болады. В₁-клетка бөгде полисахаридтерге қарсы антиденелер түзеді. В₂-клетка Т-хелпердің қатысуымен бөгде белоктарға қарсы гуморальды иммунитет жасайды. В₃-клетка немесе К-клетка цитотоксиндік белсенділігі бар. Былайша айтқанда, В-Киллер деп атайды.

Нөлдік лимфоциттер иммундық жүйе мүшелерінде жасалынбайды, бірақ керек кезінде В немесе Т-лимфоциттерге оңай өзгеріп отырады. Қандағы лимфоциттердің 10-20%-ын құрайды.

Бөгде агенттердің әсерінен лимфоциттер бастапқы ауысуы (өзгеруі) мүмкін. Олар әрі дұрыс бөлінбеген жас клеткалар, кейіннен ересек түріне ауысады (плазма клеткасы және иммундық лимфоцитке).

Лимфоциттер организмнің тұтастығын қорғау арқылы ғана қамтамасыз етіп қоймайды. Сонымен қатар ақпарат тасушы макромолекулалы клеткалар, олар басқа клеткамүшелердің де генетикалық аппараттарын басқарып отырады. Бұл клеткалардың өсуіне, бөлінуіне, қалпына келуіне үлкен рөл атқарады. Осындай клеткааралық өзара байланыстың нәтижесінде организмнің біртұтастығын қалпына келтіріп сақтауға, тигізетін әсеріне сай, оны креаторлық байланыс атқарушы деп атап кеткен.

Лейкоцитоз және лейкопения. Лейкоциттер – организмнің клетка жүйесіндегі ең бір тез жауап беретін бөлігі. Сондықтан да әр түрлі әсерлерге байланысты олардың саны да, сапасы да өзгеріске ұшырап отырады. Лейкоцитоздың екі түрі бар физиологиялық және реактивтік. Біріншісі – өзінің шығу табиғаты бойынша таратушы, былайша айтқанда лейкоциттерді мүшелермен тканьдерді тамырлары бойынша таратып, орналастырушы (көкбауырдағы, сүйектің қызыл кемігіндегі, өкпедегі). Фи-

зиологиялық лейкоцитоздың мынадай түрлері болады: ас қорыту кезінде, әсіресе тамақтанғаннан кейін; миогендік – ауыр еңбек еткеннен кейін; көңіл күй өзгергеннен кейінгі; әр түрлі аурулық әсер ден кейін [39].

Таралушы лейкоцитозға тән қасиет: лейкоциттердің санының аздап көбеюі, лейко формулаларында өзгеріс болмайды және қысқа мерзімді.

Реактивтік немесе нағыз шын лейкоцитоз аурудың асқыну кезінде және жұқпалы аурулармен ауырғанда болады. Олар аурудың тигізу әсеріне байланысты таралып отырады. Реактивтік лейкоцитоз қан жасаушы мүшелердің лейкоциттерді шығару процесінің күшеюіне байланысты. Бұл жағдайда лейкоциттердің таралуына қарағанда, оның сан мөлшерінің бірнеше есе көбейетіндігі байқалады. Реактивтік лейкоцитозда олардың лейкоцитарлық формуласы өзгереді. Қанда жас нейтрофилдердің санын көбейтеді (миелоциттердің жас және таяқшалы ядролыларының). Ядролық қозғалу бағыты солға қарай жылжуы аурудың қатандығын және организмнің қарсы тұру қабілеттілігін байқатады.

Бұрынғы заманға қарағанда лейкопения (азаюы) соңғы жылдары көп байқалып отыр. Егер 40-50 жыл бұрын оның ең төменгі шегі 1 мкл қанда 6000 қалыпты күйі деп есептелсе ($6 \times 10^9/\text{л}$), ал қазіргі кезде осындай шегі 4×10^9 (кейбір елдердегі халықтарда одан да төмен). Мұның басты себебі, урбанизацияның, радиактивтік фонның жоғарылауы, көптеген дәрі-дәрмектерді кең қолданудан деген болжам бар. Лейкопенияның ең ауыр түрі «сәуле ауруынан», сүйектің қызыл кемігінің бұзылуынан болады [40].

Әдеби шолулардан байқағанымздай, ауыр металл тұзарының әсері тірі организмге әсері кең түрде зерттелген, бірақ организмнің иммундық жүйесіне, оның ішінде қандағы лейкоцитарлық көрсеткіштерге әсері толық зерттелменін байқаймыз.

1.2 Ауыр метал иондарының адам және жануарлар организміне әсері

Қазіргі уақытта қоршаған ортаның ластануы негізгі әлемдік соның ішінде Қазақстандағы экологиялық мәселелердің

бірі. Қоршаған ортаның негізгі белсенді ластаушылары ауыр металдар. Олар эмбриотоксиндік, тератогенді, мутагенді, аллергенді және басқа да әсерлермен көрініс береді.

Адам организмдегі 20-ға жуық созылмалы аурулардың (өзен және теңіз фаунасындағы ауыр металмен байланысты Минимата ауруы, су құрамындағы кадмий тұздарынан болатын Итай-Итай ауруы) себебі бұл қоршаған ортаның қолайсыз әсерінен деп есептелінеді. Сонымен қатар қоршаған ортаның факторлары жаңа дамып келе жатқан организмнің және ересек адамдардың организміндегі аурулардың (аллергиялық, жоғары тыныс жолдарының, асқазан ішек жолдарының, зәр шығару және репродуктивті жүйелердің аурулары) себепшісі және дамытушысы болып табылады. Бұл аталған аурулардың бастамасы организмнің иммундық жүйесінің төмендеуімен байланысты.

Қазіргі таңда қоршаған орта факторларымен осы заманғы адамдардың экологиялық қарым-қатынасының түрлі аспектері зерттеушілердің назарындағы мәселе болып табылады. Ауыр металдар иондары жоғары токсикалық заттар қатарына жатқызылады. Қоршаған ортаға бұл қосылыстар табиғи жолмен де, антропогендік әсерінен де енеді.

Қазіргі кезде өнеркәсіптің және ауыл шаруашылық өндірістің дамуы, қоршаған ортаны қорғау технологиясының бұзылуы, көп жылдардан бері атомдық, сондай-ақ басқа да қарулардың түрлерін сынау адам мен жануарлар организмін және олардың мекендеу ортасының экологиялық тепе-теңдігін бұзып, адамзат денсаулығына үлкен қауіп төндіріп тұр. Адамдар суды тағам дайындау барысында, санитарлы-гигиеналық қажеттілікке, тұрғын үйлер соғу барысында, өндірістік және тұрмыстық қажеттілікте пайдаланады. Адам организмінде су негізгі еріткіш болып саналады [41, 42].

Жалпы айтқанда адам күніне шамамен 700 литрге дейін су пайдаланады екен. Міне сондықтан да адам организмдегі сумен бірге оның құрамындағылар да яғни, ауыр металдар иондары, пестицидтер, нитраттар, нитриттер және т.б. заттар түсіп организмдегі жүйелерінің қызметіне кері әсер етеді. Көптеген созылмалы аурулардың пайда болуының негізгі себебі адам организмдегі жоғарғы концентрациядағы ауыр металдар тұздарының әсерінен деп саналады [43-45].

Қазіргі таңда Қазақстан Республикасы судың ластануына аса назар аударып отыр. Зерттеулер нәтижесінде Қазақстандағы ең қатты ластанған өзендер Орал өзені мен Ертіс өзені екен. Семей обылысындағы жерасты суларының ластануы сол аудандағы әскерии аэропорттың экологиялық катастрофасына әкеліп соқтыруы мүмкін. Қазастанның ең ірі қалаларының үшеуін: Өскемен, Павлодар, Семей, ондағы 900 су пайдаланушыларды, түсті металлургия және химиялық кәсіпорындары, машина жасаушы және мұнай өндіруші, тамақ және басқада халық шаруашылығын сумен қамтамасыз етіп отырған Республиканың артериясы ол Ертіс өзені. Бұл өзен әрқашан мыспен, мырышпен ластанды және халыққа керек су мөлшері $4,82 \text{ км}^3$ -ты құрайды және бұл бүкіл республика суының 20%-ын құрайды. Өскемен қаласының жерасты суларының ластануының негізгі көзі: қорғасын, мырыш, марганец, фтор, кадмий болып табылады. Сонымен бірге, соңғы кезде көп алаңдаушылық тудырып отырған бұл – Каспий теңізі. Бұл су қоймасы Қазақстандағы жануарлар әлемі мен өсімдік әлемі үшін әмбебап биогеоценоз болып табылады [46, 47].

Сыртқы ортаға метал иондары өндіріс қалдықтарынан, сондай-ақ автокөліктерден бөлінген газдан түсіп отырады. Ауыр метал иондары біртіндеп қоршаған орта элементтерінде жинақталып, әрі қарай атмосферадан суға және адам организміне өтетіні белгілі. Ішек-қарын жолдарында сіңіріліп ұзақ уақыт бойы жинақталып және жекелеген мүшелерінде немесе біртұтас организмдегі қызметтерінде ауқымды өзгерістер тудырады [48].

Бауыр өзінің ерекше физиологиялық роліне қарай, қоршаған ортаның қолайсыз жағдайларына тез ұшырайтыны бізге мәлім. Биохимиялық, морфологиялық және басқа да зерттеулер көрсеткендей, ересек жануарлардың ішек-қарын жолдары арқылы түскен ауыр метал иондары мүшелерде өзгеріс тудырады [49].

Ғылыми әдебиеттер деректері бойынша ауыр металл иондары жоғары токсикалық заттар қатарына жатқызылады. Қоршаған ортаға бұл қосылыстар табиғи жолмен де, антропогендік әсерінен де енеді. Қазіргі кезде өнеркәсіптің және ауыл шаруашылық өндірістің жылдардан бері атомдық, сондай-ақ басқа да

қарулардың түрлерін сынау адам мен жануарлар организмдегі және олардың мекендеу ортасының экологиялық тепе-теңдігін бұзып, адамзат денсаулығына үлкен қауіп төндіріп тұр. Ғылыми деректер бойынша трофикалық байланыстар жүйесі арқылы адам организмдегі тағам өнімдерінен 40-50%, судан 20-40%, ауадан 20-40% улы заттарды қабылдайды [50, 51].

Өндірістік поллютанттар күшті зақымдаушы агенттердің бірі болып танылып, соңғы кездері биология мен медицина саласындағы мамандарды өзіне назар аудартып келеді. Ауыр метал иондары адам организмдегі күшті зақымдаушы ретінде есептелінеді [52].

Өндірістік кәсіптің дамуы, ауыл шаруашылығын химияландыру, үлкен қалаларда транспорттық көліктерінің санының соңғы жылдары күрт өсуі, қоршаған ортаның ластануына әкеледі. Адам организмдегі зиянды заттар тек өндірісте ғана емес, сонымен қатар, күнделікті тұрмыста да кездесіп, адам денсаулығына зияндылық қаупін өсіріп отыр [53].

Көптеген елдерде, соның ішінде Қазақстанда, өндірістік өнеркәсіптің жедел дамуы көбіне экологияны қорғау шаралары өз дәрежесінде қолданылмауының себебінен, қоршаған ортаға токсиндердің, соның ішінде, ауыр металдардың, пестицидтердің, басқа да зиянды заттардың бейберекет таралуына әкелуде. Қолайсыз климаттық факторлар химиялық заттармен әрекеттесіп, олардың зияндылық күшін одан әрі күшейтуде. Ал олар өз кезегінде адам организмдегі клеткаларының биологиялық компоненттерімен өзара әрекеттесіп, организмдегі қызметіне зияндылық әсерін көрсетеді [54].

Химиялық элементтер, соның ішінде ауыр металдар микробөлшектер (оксид, тұз қышқыл) және аэрозоль (түтін, тұман, бу) түрінде тыныс жолдары мен тері арқылы, сондай-ақ, асқырту жолы арқылы организмге түседі. Ауыр металдар тыныс жолдары эпителийінің кез-келген аймағынан қан мен лимфаға сіңіп, олар арқылы барлық мүшелерге тарайды. Таралу жолдары арқылы организмге енуінің барлық кезеңдерінде элементтер химиялық өзгерістерге ұшырауы мүмкін, яғни биологиялық құрылымдар мен өзара байланыстардың пайда болу нәтижесінде өздерінің химиялық түрлерін өзгертеді.

Организмдегі ұлпалардағы сезімтал жүйелермен бейорганикалық заттардың арасындағы байланыс өзіне тән емес және күрделі түрде жүреді. Нуклеин қышқылдары ақуыздардың құрылымдары мен олардың қызметтері, клетка мембраналары, сондай-ақ субклеткалардың органеллалары бейорганикалық элементтермен улануына өте сезімтал болып келеді [55, 56].

Ауыр металдар организмнің маңызды үрдістеріне кері әсерін тигізеді. Мысалы, молекулалық деңгейде ферменттердің тежелуі, макромолекулалардың (белок, нуклеин қышқылдары) қайтымсыз конформациялық өзгеруі, синтез және метаболизм процесстерінің жылдамдықтарының өзгеруі салдарынан мутациялардың пайда болуы мүмкін [57, 58].

Қазіргі кезде қоршаған ортада токсинді қосылыстардың мөлшері көбеймесе, азайған жоқ. Ауыр металдар және олардың қосылыстары сияқты, қоршаған ортаға әр түрлі өндірістік үрдістер арқылы таралады [59].

Организмге әсер ететін көптеген эксперименталді факторлардың ішінен мырыш, қорғасын, кадмий және ауыр металдар топтарын бөліп көрсетуге болады [60].

Рұқсатты шектеулі концентрациядан жоғарлатса, адам және жануарлар организмде айтарлықтай улы әсерін жүргізуі мүмкін [61, 62]. Барлық жағдайда ауыр металдар организмге түсіп, соңында түрлі патологиялардың дамуына және организмнің қорғаныс күшінің төмендеуіне алып келетін функционалді құрылымдардың бұзылуын туындатады [63, 64].

Клеткалық деңгейдегі өзгерістер организмнің тіршілігі үшін қажетті метоболиттердің жетіспеушілігін туындатып, клетка мембранасының құрылымы мен өткізгіштігін бұзады. Организмдегі үнемі кездесетін элементтер «қажетті» және «аса қажетті» элементтер болып екі топқа бөлінеді. Бұлардың шамадан тыс азаюы, не көбеюі организмнің қалыпты жағдайда өмір сүруін бұзады. Көптеген әдебиеттер мәліметтері көрсеткендей, зерттеулер нәтижесінде организмнің тағамдық статусы мен ауыр металдардың токсиндік және аккумулятивтік деңгейі арасында өзара тәуелділік қалыптасқан. Мысалы, адам организмне 10 мг кадмий элементі енсе, адамда улану белгілері байқалады.

Ауыр металдардың ішінде бірден-бір өте қауіпті улардың қатарына кадмий жатқызылады. Кадмий-айқын сілтілік қасиет көрсететін, екі валентті металл. Металдың дисперстілігінің өсуіне байланысты улылығы да жоғарлап отырады. Оның қайнау мен еру температурасы төмен, табиғатта бос күйінде кездеспейтін жұмсақ ауыр металл. Адам организмінде орта есеппен алғанда шамамен 50 мг кадмий болады, оның 1/3 бөлігі бүйректе, қалған бөлігі бауырда, өкпе және қарын асты безінде жинақталады. Адам жасы ұлғайған сайын кадмий мөлшері артады, жаңа туған нәресте организмінде мүлде болмайды, тек он айлығында жинақтала бастайды [65, 66].

Улану негізінен өндірістік ластанумен байланысты: құрамында кадмий бар заттар (өндірістік фосфатты тыңайтқыштар, тезек, бояулар, құймалар, т.б.) ауа мен ауыз суды ластайды. Кадмиймен уланудың тағы бір көзі-шылым түтіні. Шылым құрамында 15-18 мг кадмий болады. Теңіз өнімдерінің құрамында да, әсіресе жеуге жарамды моллюскаларда кадмий кездеседі. Жопонияда осының салдарынан туындайтын ауру итай-итай деген атпен аталады екен [67, 68].

Кадмий тұздары жоғары токсинді заттардың бірі деп есептеледі. Ерекше улы қасиет көрсететін кадмий оксиді мен кадмий сульфаты организмге бу, түтін, шаң түрінде түсіп, тыныс алу, ас қорыту мүшелері мен бауыр, бүйректі зақымдайды. Осыдан барып, фосфорокальций және белок алмасулары бұзылады, бұл сүйектің беріктігінің кемуіне әкеледі. Ғалымдардың есептеуі бойынша 1990-шы жылы Қазақстанның территориясына фосфорлық тыңайтқыштармен бірге, топыраққа 3200 тонна кадмий таралған.

Кадмий клетка ішіндегі липидтердің пероксидация құбылысын жоғарлатып, глутотионның деңгейін өзгертеді. Сондықтан ол клеткалық тиімді у болып табылады. Сонымен қатар, кадмий тұзы қандағы эритроциттердің санын төмендетеді, ол оның бауырдағы белоктардың пайда болу қызметін бұзуына байланысты екені анықталған. Кадмий иондарының белгілі бір антиоксидантты ферменттердің белсенділігіне кері әсерін тигізетіні туралы мәліметтер де бар [69].

Жалпы ауыр металдар зияндылығына қарай үш класқа жіктеледі. Әртүрлі ауыр металдар әртүрлі деңгейде бауыр мен бүй-

рекке зақым келтіреді. Көптеген зерттеулерден ауыр металдардың қосындыларының гепотоксикологиялық және нефротоксикологиялық әсеріне кадмий қосындылары ең көп әсер ететіні анықталған [69].

Кадмий адам және жануарлар организмдегі функциясына бірден әсер етпейді, біртіндеп әсер етеді. Ұзақ уақыттар бойы бақылау нәтижесінде бұл элементтің аздаған концентрациясының өзі көптеген аурулар тудыратыны анықталған. Кадмийдің тағамда 20-50 мг/кг мөлшері адам өліміне соқтырса, ал концентрациясы 30-60 мг/кг мөлшерде жануарларды өлімге әкеледі, иттерде қалыпты жағдайда кадмий концентрациясы 25мг/кг болса, алты айдан соң сүйек ұлпаларында зат алмасу қызметі бұзыла бастайды, ал мысықтарға 5 мг/кг мөлшерінде кадмийді енгізгенде асқазанының кілегей қабығының зақымдалып, құса бастағаны байқалған [70, 71].

Кадмий иондарының организмге түсу жолдары оның әрбір мүшеге таралуында және организмнен сыртқа шығаруында үлкен рөл атқарады. Егер күре тамыр арқылы кадмий енгізілсе, олар көбіне бауырда жинақталады, ал егер асқазан арқылы енгізілсе, ішек-қарын жолдарында (әсіресе он екі елі ішекте) жинақталады.

Кадмий иондары қанға түскен жағдайда, қанға таралуы өте тез және толық жүреді. Кадмий иондары эритроциттер ішіне еніп плазмаға тарайды да ондағы белоктармен, соның ішінде гамма-глобулиндермен байланысып басқа ұлпаларға өте жеңіл өтеді. Кадмийді организмдегі сыртқа шығару жолдарының бірі ішек-қарын жолдары. Кадмий организмнен ұзақ уақыт, жай жылдамдықпен шығарылады [72].

Кадмиймен бірден, тез арада улану өте сирек, созылмалы улану нәтижесінде кадмийдің әсері өндірісте, кейбір уақыттарда тамақтың немесе судың ластануынан ауруға шалдығады. Кадмийдің ұзақ уақыт әсер етуі бүйрекке зақым келтіріп, қызметінің бұзылуына әкеліп соқтырады [73].

Тірі салмағына қарай қойларға 1мг/кг кадмий енгізгенде 20-шы күні-ақ малдарда кадмийдің уытты әсері байқалған. Қандағы эритроцит нВ, гематокрит мөлшерлері бақылауға қарағанда төмендеп, жалпы белок, альбумин, триодтиронин концентрацияларында да бақылауға қарағанда біршама айырмашылықтары бар

екені анықталды. Қандағы Cd концентрациясы жүнде және ұлпаларда жоғарылап, керісінше Fe концентрациясы төмендеген. Патологиялық өзгерістер бауырда және бүйректе айқын байқалады [74].

Егеуқұйрықтардың онтогенезінде цитохимиялық әдістермен қалыпты жағдайда және ауыр металдар тұздарының (CdSO_4 және SrCl_2) полиплоидия және гипертрофия процестеріне әсері зерттелген. Бұл процесстерге ауыр металдардың тигізетін әсері анықталған. Клетканың өсуі және популяция кинетикасының өзгеруі, металдар әсер ету уақытына байланысты екендігі кадмий сульфатының әсері жоғары болатындығы байқалады [75].

Егеуқұйрықтарға кадмий хлоридін (Cd Cl_2) 20 тәулік бойы пероральді енгізгеннен кейін, қан қысымдары төмендеді, ал осматикалық қысымның жоғарылағаны, сондай-ақ қан плазмасында және лимфадағы жалпы белок мөлшері азаюы байқалған [76].

Әр жастағы егеуқұйрықтардың кадмий сульфаты және стронций хлоридінің ұзақ уақыт әсерінен кейінгі митохондрий мембраналарының ұзындағы өлшенеді. Уланған жануарлардың ісінгендігінен гепатоциттері және митохондрийлер ауданының ұлғайғаны байқалады. Онтогенез кезеңінде уланған егеуқұйрықтардың митохондрийлерінің тыныс алу қызметі төмендейтіні анықталды [77].

Жануарлардың ұзақ уақыт 5 мкг/мл кадмийдің судағы ерітіндісімен қоректендіру қанның SH тобын, бауырдың, бүйректің және бұлшық еттер ұлпасының цитохромоксидаза және сукцинатдегидрогеназа, ас қорыту ферменттері трипсин мен пепсиннің белсенділіктерін төмендетеді [78].

Кадмий лимфа айналысын өзгертеді және организмнің басқа да жүйелеріне әсері туралы мәліметтер жеткілікті [79]. *In vitro* жағдайында кадмий лимфа жүйесінің әр түрлі бөліктеріндегі лимфадағы, онымен тасымалданатын лейкоциттердегі, лимфа тамырларындағы тасымалданытын ақуыздардың, лимфа түйіндерінің, бауырдың, ішек қабырғасының протеолиздік белсенділігі төмендетеді [80].

Кадмийдің ұзақ әсерінен ми, бауыр, жүректе липидтердің асқын тотығуы артады, лизосомалық ферменттердің (РНК-аза, ДНК-аза, катепсинД, қышқылдық фосфатаза) белсенділігі жоғарылап, лизосомдық мембраналардың өткізгіштігі бұзылып,

олардың ферменттерінің цитозольге шығуы ұлғаяды. Лизосомдық мембрананың өткізгіштігі липидтердің асқын тотығу процесінің қарқындылығына тікелей байланысты екендігі айқындалады [81].

Кадмий мен қорғасын әсерін серотанин (5-НТ) және гидрокситриптан (ГТР) 50 мг/кг белок бақылауында салыстырғанда, Cd^{2+} ионы мен Pb^{2+} ионына қарағанда зақымдаушы әсері жоғары екені көрінеді. Қолданылған улы заттардың концентрациясы жоғарылаған сайын микросомадағы липидтердің асқын тотығы (ЛАТ) (перекисное окисление липидов) өнімдерінің деңгейі жоғарылайды. Бауыр микросомасындағы ЛАТ өнімдерін жоғары концентрациядағы 5НТ және ГТР бақылауындағы 10^{-4} М Cd^{2+} әсерімен анықтау осы қосылыстардың концентрациясының өсуіне сәйкес гепатоцит мембранасындағы (тиобарбитуровая кислота) ТБК белсенді өнімдерінің мөлшері бірден төмендейтінін көрсетті [82].

Оқшауланған бауыр микросомасындағы липид пероксидациясын тежей отырып, индоламиндер клеткаларды кадмий мен қорғасын иондарынан туған ЛАТ әсерінен қорғайды. Ал, 5НТ және ГТР антиоксидантты қасиет көрсетеді. Сондықтан тәжірибе нәтижелері бойынша қоршаған ортаның қолайсыз факторларының әсерінен туған бос радикалдардың жоғары концентрациясын қорғайтын биологиялық белсенді заттарды зерттеудің маңызы зор деуге болады [83].

Егеуқұйрықтарды биосластин (қызыл мия) мен кадмийді қосып қоректендіргенде, протеолиздік және басқа да көрсеткіштері тек қана кадмийдің өзімен қоректендірілген егеуқұйрықтардың көрсеткіштерімен салыстырғанда әлдеқайда жоғары болғаны анықталды. Бұл тәжірибелердің нәтижесі биосластиннің протекторлық қызмет атқаратындығын көрсетеді. Биосластин кадмий иондарының қарсы әсерінен қорғап, ал өзі жануар организмне айтарлықтай өзгерістер көрсетпейді [84].

Кадмий және қорғасын-қауіпті металдардың ішінде бірінші класына жатқызылады. Олар топырақ және су ортасына мырышпен бірге тау жыныстарын қазба және өндіру жұмыстары кезінде, түсті металлургия зауыттарынан келіп түседі [85].

Сонымен қатар кадмий тұзы қандағы эритроциттердің құрамын төмендетеді, ол оның бауырдағы ақуыздардың пайда болу қызметін бұзуына байланысты екені анықталған [86, 87].

Кадмий иондарының белгілі бір антиоксидантты ферменттердің белсенділігіне әсері туралы мәліметтер де бар. Кейбір ауыр металдар гемолиттік әсер ете алады, бірақ бұл әсердің механизімі әлі жеткілікті анық емес [88]. Сол сияқты қорғасын мен мырышта адам және жануарлар организмiне ең ауыр улылықты көрсететінін айта кетуіміз керек.

Қазіргі кезде ауыр металдардың қоршаған ортаға таралуы тек табиғи жағдайда ғана емес, сонымен қатар антропогенді жолмен де қарқынды түрде жүруде. Олардың қатарына өндіріс қалдықтары, тау-кен өндірісі, транспорт, түсті және қара металл өндіру, құрамында ауыр металдар кездесетін тыңайтқыштарды ретсіз пайдалану, жылу-электр орталықтары (ЖЭО) немесе жалпы урбанизацияны жатқызуға болады.

Ғалымдардың мәліметтері бойынша жоғарыда келтірілген түсті металл балқыту зауыттарынан жыл сайын қоршаған ортаға – 154650 т. мыс, 121500 т. мырыш, 89000 т. қорғасын, 12000 т. никель, 765 т. кобальт, 1500 т. молибден, 30,5 т. сынап, ал көмір және мұнай өнімдерін жағудан 1600 т. сынап, 3600 т. қорғасын, 2100 т. мыс, 700 т. мырыш, 3700 т. никель және автокөлік газынан 260000 тонна қорғасын бөлінеді. Ал Қазақстанда Қоршаған ортаны қорғау министрлігінің мәліметі бойынша ауаның ластануының 70%-дан көбі автокөліктердің, 11%-дайы жылу-электр орталықтарының үлесіне тиеді.

Ғалымдардың мәліметтері бойынша, кадмий және қорғасын барлық жерлерде таралған және олар әсер ету жағынан бірінші сыныпқа жатқызылады. Бұл элементтердің қандай да мөлшері болмасын адам ағзасы үшін өте қауіпті және қалыпты мөлшерден жоғарылауы тірі ағзаларда зат аламсудың әртүрлі бұзылуына әкеледі.

Көптеген ауыр металдар, олардың ішінде қорғасын, кадмий, хром, никель, сынап улы заттардың қатарына жатады. Олар тірі организмдерде жинақталып, ұзақ уақыт бойы сақтала алады және аккумуляцияланған у ретінде әсер етеді. Бұл заттардың тірі организмдердегі концентрациясы қоршаған ортадағы концентрациясынан 100-1000 есе жоғары болады.

Энергия үнемдеуші шамдардың қоршаған ортаға, денсаулыққа әкелер зиянын көпшілік біле бермейді, білсе де істен шыққан шамдарды арнаулы орындарға өткізбейді.

Люминесцентті энергия үнемдейтін шамдардың әдеттегі қолданылып жүрген шамдарға қарағанда үлкен айырмашылықтары бар. Біріншіден, тоқ көзін 5 есе үнемді жұмсайды, екіншіден жұмыс істеу уақыты 20 есе ұзақ. Бірақ, бұл энергия үнемдеуші шамдардың бір үлкен кемшілігі, шыны іші сынап буымен толтырылған. Әрине, ол шамдарды қолданғанда ағзаға әкелер ешқандай зияны жоқ, бірақ ол сынатын болса немесе істен шығып қоқыс жәшігіне лақтырылса, онда шынысы сынып, сынап буы ауаға тарайды. Сынап буы қауіпті улы заттардың жіктелуінде «А» тобына жатады, яғни өте улы зат. Сынап буы иіссіз зат, концентрациясы небәрі $0,25 \text{ мг/м}^3$ сынап буы бар ауамен тыныс алған кезде, сынап буы өкпеде қалып қойып, сонда жиналады. Ал, егерде сынап буының концентрациясы одан да көп болса, теріден тікелей сіңіп, жалпы қан айналымына енеді. Сонымен қатар, бауыр, бүйрек, ішек құрылыстары мен жүйке жүйелерін зақымдайды.

Сынаптың ауадағы ең жоғарғы мүмкін концентрациясы $0,0003 \text{ мг/м}^3$ болса, ал энергия үнемдеуші шамдардағы сынап мөлшері 1-70 мг дейін болады. Егер Қазақстан да, басқа дамыған елдер сияқты, энергия үнемдеуші шамдарға көшетін болса және энергия үнемдейтін орындар көбейсе (мысалы, былтыр Шымкент қаласында энергия үнемдейтін өндіріс орны ашылғанын есепке алатын болсақ), онда сынаптың ауадағы мөлшері қанша есе өсетінін байқау қиын емес.

Бұл мәселенің көтерілгеніне көп болса да, әлі көпшілік қауым энергия үнемдеуші шамдардың ағзаға әкелетін зияны жайлы біле бермейді. Сондай шамдарды пайдаланушылар оны арнаулы орынға апарып тапсыру қажет екенін біле тұра, қоқыс жәшігіне тастай салады. Қазіргі таңда Қазақстанда сынабы бар приборларды өндейтін орындар өте аз. Мысалы, Алматы қаласында сынабы бар приборларды, шамдарды қабылдап, өндейтін екі-ақ орын бар. Бұл мәселеге тек экологтар ғана бас қатырмай, энергия үнемдеуші шамдарды шығаратын өндіріс орындары да атсалысса екен. Олар шығаратын шамдардың қорабының сыр-

тына шамдар істен шыққан соң оларды арнаулы өңдейтін орындарға тапсыру қажет екенін және қоршаған ортаға қандай залал әкелетінін жазуға тиіс. Әрине, мұнымен мәселе шешіле қоймайды. Бұған қоса, қазақ халқының санасына қоқыстарды сұрыптап тастау салты сіңе қоймағанын ескеріңіз... Сол себепті халыққа бұл мәселені кеңінен жеткізіп, жедел түрде шаралар қолдану қажет деп ойлаймыз.

2012-2015 жылдар аралығындағы Жамбыл облысы бойынша сынап пен қорғасынмен уландың жылдық статистикасы көрсетілген. Онда байқағанымыздай әр жылдардағы көрсеткіштер әртүрлі, дегенмен 2015 жылғы көрсеткіш қорғасын мен сынаппен даму процесі бірдей аралықта орын алған.

Сонымен қатар ауыр металдарды талдау барысында біз Тараз қаласында орналасқан «Энерджи-Тараз» мекемесіне барып, мекеме басшысымен жолығып сауалнама жүргіздік. Мекеме 2012-2013 жыл арасында сынапты утилизациялау жұмыстарын бастаған, бірақ 6 ай ғана жұмыс істеп одан әрі қарай қаржылық жағдайға байланысты жұмыстарын тоқтатқан. Жұмыс барысында жинақталған сынаптар арнайы қоқысқа тасталынады оның құрамында сынап жоқ өйткені, сынапты тартып алатын арнайы аппарат бар, ал 1-2 тонна лампадан сынап аз мөлшерде шығады. Олар болса қазір мекемеде арнайы жерде сақталып тұр. Қазіргі уақытта люминисценттік лампаларды Қазақстанда ешқандай мекеме өндірмейді, бізге келетін люминисценттік лампалар Украинадан, Польшадан, Голландиядан келеді. Мекеме қазіргі таңды диодтық лампаларды өндіріп жатыр оның ішінде сынап жоқ, сондықтан олар зиян емес. Тараз қаласының көптеген мекемелерде диодтық лампалар тұр, қымбат бірақ сапасы жоғары.

Қорғасын және оның қосылыстары бүгінгі таңда өте өзекті болып табылады. Әсіресе осы металл өнеркәсіптің әртүрлі салаларында кеңінен қолданылады.

Қорғасыннан кем емес қауіпті көздердің бірі өнеркәсіптік қалалардың шаңы болып табылады. Осы уақытқа дейін, қорғасын отында қарсы дүмпу (жарылысқа қарсы) заты ретінде пайдаланылғаны белгілі. Енді осы отынға көптеген елдерде тыйым салынған, бірақ кейбір елдерде үлкен мәселе болуы жалғасуда. Бұл әсіресе ірі қалаларға қатысты. Қорғасын құрамындағы шаң

концентрациясы ауада бір текті емес екенін атап өткен жөн. Оның ең аз концентрациясы атмосфераның төменгі қабаттарында байқалады, ол баланың өсуіне сәйкес кедергі жасайды. Сондықтан, құрамында қорғасыны бар шанды жұту балалар үшін ең қауіпті болып табылады.

Қанға қорғасын еніп, организмде тез тарала отырып, организмнің табиғи сузілуінен (бауыр) өтіп кетеді. Ең қауіпті тыныс жолдары арқылы қорғасынның енуі болып табылады. Бұл металл асқазанға енсе, онда ол тұз қышқылымен араласады және қорғасын хлоридін түзеді. Бұл бейорганикалық қосылыс тез ериді және асқазан қабырғасы арқылы қанға сіңеді. Қанда қорғасын ақуыздармен (атап айтқанда, альбумин) және фосфаттармен байланысады. Осындай коллоидтық жағдайда қорғасын қанның құрамындағы эритроциттерде (шамамен 90 пайыз) және паренхиматоздық органдарда (бүйрек) болады.

Қорғасын өте кеңінен таралған металл және өндірістің көптеген салаларында қолданылады. Қорғасын тұздарын тұрақтандырғыш және бояу заты ретінде бояуларға қосады. Бұл ақ қорғасынды пайдаланатын сырлаушылар және жұмысшылар арасында жоғары интоксикация қаупіне әкеледі. Және де баспахана қызметкерлері қауіпке ұшырағыш, сондықтан қорғасын ретінде басып шығару кәріпте пайдаланылады.

Құрамында қорғасыны (мысалы, гальваникалық элементтерді өндіру немесе керамикалық бұйымдарды күйдіру) бар қорытпалар немесе бояғыштармен жоғары температура кезінде жұмыс істейтін адамдар, созылмалы қорғасынды интоксикацияның жоғары қауіпне ұшырауы мүмкін. Сондай-ақ, қорғасын жиі кездесетін бастау көзі қолдан жасалған құрылғылардың көмегімен жасалған спирт сусындары (самогон), мысалы автомобиль радиаторлары болып табылады.

Ластану көзі және де топырақ немесе су болуы мүмкін. Негізінен осындай мәселе аудандарда болады, олар қорғасынды балқытатын кәсіпорындардың тікелей маңында орналасады. Бұл жағдайда, осы топырақта өсірілген немесе ластанған сумен суғарылған көкөністерде артық металдарды сіңіруі мүмкін. Қорғасын қосылыстарының жиі кездеспейтін бастау көзі қорғасындалған шыны ыдыс және керамикалық ыдыстар болып табыла-

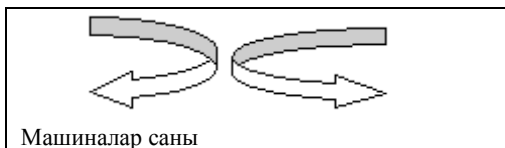
ды. Егер осы ыдыстарда тамақ немесе сусындар сақталса, онда ол сондай-ақ улану көзі болуы мүмкін.

Қорғасын адамдармен ғасырлар бойы пайдаланылады. Бұл күнделікті өмірде және өндірісте пайдаланылады. Бұрыннан бері белгілі, және қорғасынмен улану симптомдары – сатурнизм. XX ғасырда қорғасынның таралуы күрт өсті, ал адам ағзасына осы металлдың уытты әсері туралы жұмыстар легі басталды.

Қорғасын бояуларда, консерві банкаларында, су құбырларында, автомобиль бензинінде болады. Қорғасын шекті рұқсат етілген концентрациясы қайта қаралып және төмендетілді, әлі де көбісі осы металдың әрекетіне жеткілікті мөлшерде ұшырайды. Бұл, атап айтқанда, ескі қорғасынды боялардың жарамсыз болуымен, топырақта жиналуы және қорғасын түйіршіктерінің үйдегі шаңдарда жиналуымен, осы бояулардан және пайдаланылған газдардан шығуымен қамтамасыз етеді. Көптеген басқа да көздері – қорғасынмен ластанған топырақтарда өсірілген жапырақты көкөністер, дұрыс емес жылтыратылған қыш бұйымдары, хрусталь, шөптерден жасалған дәстүрлі дәрі-дәрмектер көздері бар. Кейбір жұмыс түрлері (электр элементтері өндірісі, ғимараттарды құлату, сырлау жұмыстары, қыш бұйымдары) қызметкерлердің өздері және басқалар үшін де қорғасынмен уланудың жоғары қаупімен байланысты.

Тараз қаласында қорғасынның таралу көздерінің бірі ретінде автокөліктерді қарастырдық. Соған байланысты біз талдау жұмыстарын жасау негізінде және олардан шығатын зиянды заттарға білу мақсатында Тараз қаласында орналасқан мемлекеттік автоинспекция қызметкерлерімен сұқбаттасып төмендегідей мәліметтерді жинақтадық. 2014, 2015 жылдар бойынша мемлекеттік номер берілген машиналар саны туралы мәліметтер 1-схемада келтірілген.

Ал, енді осы машиналардан тексеру барысында төмендегідей қорғасын шығады – 35,51 г., автокөліктен бөлінетін көміртек оксиді- 4%, көмірсутектер-5%, оттегі-4%, сутек-2%, альдегидтер – 0,004%, азот оксидтері -0,06%, күкірт оксидтері - 0,006%, барлығы 200-ге жуық жақын компоненттер бар екені анықталған. Атмосфераға транспорттардан бөлінген газдардың құрамында 25-27% қорғасын болатыны анық.



2014 жыл бойынша
34176 мемлекеттік номер
берілген

2015 жыл бойынша
36002 мемлекеттік номер
берілген

1-сызба. Тараз қаласы бойынша машиналар саны

Ал, жылдары ескі автокөліктерге ешқандай іс-шара қолданылмайды. Өйткені, оларға қарсы ешқандай заң әлі шыққан жоқ. Дегенмен, автокөліктерді утилизациялау туралы Қазақстанда қолға алыну туралы ұсыныстар айтылып жатыр. Ал оның нақты қашан қолға алынатыны белгісіз?

Қоршаған ортаның жекелеген экотоптарын алатын болсақ, солардың ішінде ауыр металдардың ең көп түсетіні топырақ. Оған себепші болатын ең алдымен атмосфера. Атмосфераға ауыр металдар көбіне жер бетінен көтерілетін шаң тозаңның құрамында енеді. Сондықтан, атмосферадан қар мен жаңбыр жер бетіне түскенде олардың құрамында көбінесе қорғасын, кадмий, мышьяк т.б. элементтер болатыны содан. Атмосфераны негізгі ластайтындардың қатарында электр стансалар, метал қорытатын зауыттар, мұнай өнеркәсібі, құрылыс металдарын шығаратын кәсіпорындар мен автокөлік. Іштен жанатын қозғағыштар жұмыс істегенде азоттың, қорғасынның тотықтары, көмірсутектер т.б. заттар бөлініп шығып, топырақ бетіне түседі. Бұл жағдайда аталмыш заттар топыраққа түскен соң, қоректену тізбегі арқылы зат айналымға енеді. Улы заттар топыраққа жинала келе оның химиялық құрамының өзгеруіне себеп болады, содан тірі ағзалар мен ортаның бірлігі бұзылады.

Топырақта жиналатын металдардың ауыры бар, басқалары бар, түрлері көп, мысалы, темір (Fe), қорғасын (Pb), сынап (Hg), мыс (Cu) т.б. осылардың ішінде ең қауіптісі сынап болса, соның жыл сайын топыраққа 4,0-5,0 мың тоннасы түсетіні көрінеді, ал өндірілетін қорғасынның әр тоннасынан қоршаған ортаға 25,0 келісі түседі. Әдетте, ауыр шаруашылығы аудандармен салыс-

тырғанда өнеркәсіп өндірісі дамыған аймақтарда топыраққа 25-27 есе көп қорғасын түседі екен. Жыл сайын әр шаршы метр жер бетіне техногендік жолмен 35,0 келі мыс түседі. Осы аталмыш металдардың концентрациясы ортаның нысандарында көбейген сайын өсімдіктің өсуі баяулайды, өнімі төмендейді [89].

Ауыр металдарды төмендетуге арналған іс-шаралар:

1. Жанармайға мүмкіндігінше қорғасын қосылыстарын қосуды азайту.

2. Жанармайдың балама түрлерін (биожанармай, этил, метил спирттері) қолдану.

3. Негізгі автокөлік көп жүретін күре жолдарды елді мекендердің ішінен өткізбеу керек.

4. Автокөліктердің түтін шығатын жерлеріне қорғасынды ұстап қалатын сүзгі қондырғысын орналастыру.

5. Жанармай бекеттерін елді мекендердің ішіне салуға тыйым салу.

6. Қорғасын зауытының қалдығынан өлкемізді тазарту керек.

7. Ескі автокөліктердің жүруін шектеу керек, көп мөлшерде айыппұл төлету.

8. Жол жағалауларына ағаш отырғызу.

9. Электр үнемдеуші лампаларды қолдану туралы үгіт-насихат жұмыстарын көбірек жүргізу қажет.

10. Құрамында сынабы бар металдар мен аспаптарды қолдану аясын төмендету.

11. Сынап мен қорғасынды алмастыратын түрлерін жасап шығару.

Металдармен улануда кең етек алып отырғаны-қорғасынмен созылмалы түрде улану. Әдебиет деректеріне сүйенетін болсақ, қорғасынның барлық тірі организмге қатерлі у екендігіне, организмде жинақталу мөлшерінің тыныс алу, ас қорыту мүшелері мен бауыр, бүйректі зақымдайды. Осыдан барып, фосфорокальций және белок алмасулары бұзылады, бұл сүйектің беріктігінің кемуіне әкеледі.

Қорғасын және оның көптеген қосылыстары көптеген өндірістерде кейбір қоспаларды, аккумуляторларды, химиялық аспаптарды, ионизациялық сәулеленуден қорғану заттарды өңдеуінде қолданылады.

Қорғасынның улылығы оның мөлшеріне, физикалық ерекшеліктері мен қосылыстарының табиғатына байланысты. Әдетте, қорғасын организмге әр түрлі күйде түседі (метал, тұз, органикалық қосылыстар). Әсіресе, молекулярлы-иондық дисперсті күйінде ерекше қауіпті. Ол өкпе арқылы қан айналу жүйесіне өтіп, одан әрі барлық мүшелерге тарайды. Қорғасын қосылыстарының ішек-қарын жолы арқылы организмге сіңірілуі де өте жылдам жүреді. Бұған қарын және ішек сөлдерінің бөлінуі ықпалын тигізеді. Металдың сіңірілуі, асқорыту жолы арқылы түскен кезде, аш ішекте жүзеге асады. Созылмалы улану кезінде тісте қорғасын дағының пайда болуымен, қарын сөлінің рН-ы қалыпты жағдайдан едәуір ауытқуымен, асқорыту деңгейінің төмендеуімен, бүйрек қызметінің бұзылуымен (альбуминурия), т.б. келеңсіз көріністермен сипатталады [89].

Организмде көптеген ферментативті құбылыстарды тежеумен қатар, қорғасын улылығы жылу алмасу, қан айналу және қан мен лимфа құрамын өзгеріске ұшыратады. Олар, анемия, эритроциттер мен қан пигментінің өзгеруі, базофильді түйіршіктелуі, зәрдің сұйық бөлігінде копрофорииннің пайда болуы. Бұларға организмнің иммунобиологиялық құрылымы мен генетикалық аппаратының өзгеруін қосуға болады [90].

Қорғасынмен уланған кезде жануарлар организмдегі су алмасу тепе-теңдігі ауысып, мүшелер мен ұлпалардағы су мөлшерінің деңгейі артатындығы байқалады. Бұл кейбір мүшелердің (бауыр, бүйрек, көк бауыр, асқорыту жүйесі) салмағының артуына әкеледі. Осыған қоса организмдегі белок алмасу процесіне кері әсерін тигізгенде бауыр, бүйрек ұлпаларындағы белоктың күрт азаюымен көрініс береді. Бұл аталған процесстер осы ұлпаларда қорғасынның көп мөлшерде жинақталуынан туындайды [91].

Қорғасынның у ретінде жыныс мүшелері қызметіне тигізетін әсері туралы бірқатар еңбектерде келтірілген. Яғни, сперматогенездің бұзылып, жыныс клеткаларындағы РНК синтезінің төмендеуі, сперматозоидтар санының азайып, түсік тастау, ұрпақтың кеміс немесе өлі тууы сияқты келеңсіз көріністер береді [92].

Экологиялық қауіпті аймақта тұратын жаңа босанған әйелдерді тексеру барысында, олардың сүтінің құрамында кадмий мөлшері жоғары болғаны анықталған [93].

Қан құрамында қорғасын металы коллоидты фосфат немесе альбуминаттар түрінде кездеседі. Қан арқылы алғашында барлық ұлпаларға таралып, соңынан сүйек, бауыр, бүйрек ұлпаларына жинақталады. Осы кезде қорғасынның ерімейтін үш негізді фосфатына айналады. Қорғасын ең жоғарғы құрылымдық деңгейдегі жүйеге, жүйкеге өзінің улы қасиетін тигізеді. Орталық жүйке жүйесінің улану кезінде бас айналу, ұйқысыздық, елес көру, жалпы көру мен қозғалыс қызметтерінің нашарлауы, бұлшық ет күшінің әлсіреуі сияқты көріністер байқалады [94].

Ауыр металдар адам және жануарларның қызметтеріне кері әсерін тигізуімен қоймай, әртүрлі аллергиялық, токсикологиялық ауруларға шалдықтырады және онкопатологияға алып келеді [95, 96].

Адам және жануарлар организміне ауыр металдар тыныс алу және ішек-қарын жолдары, сыртқы тері қабаты арқылы келіп түседі. Көбіне ауыр металдар организмге оксидтер және тұздар түрінде, әсіресе суда жақсы еритін қауіпті қосылыстар ретінде түседі [97, 98].

Ауыр металдар ішек-қарын жолдарында сіңіріліп, ұзақ уақыттар бойы жинақталып, сол мүшеге немесе басқа да мүшелерге қауіп төндіріп, олардың құрылысы мен функциясын бұзуы мүмкін [99].

Қорғасын иондарының организмге әсер ету механизмі басқа да ауыр металдар тәрізді, әртүрлі белсенді белок топтармен, соның ішінде ферментті топтармен қосылу жолымен жүзеге асырылады.

Ішек-қарын жолдары арқылы келіп түскен қорғасынның көптеген бөлігі организмнен тез сыртқа шығады, бірақ 10% ғана сіңіріледі. Қанға келіп түскен қорғасын эритроцит белоктарымен бірігіп, аздаған мөлшері қан сарысуындағы альбуминдермен қосылып, паренхиматозды мүшелерге таралады. Оның – 90% сүйектерде жиналады, олар берік құрылым құрып, белгілі бір жағдайларда қорғасын қанға немесе ішкі организмге өтуі мүмкін, соның әсері организмді қабынуға және улануға әкеледі [100].

Жануарлардың таз қарнына сірке қышқылды қорғасынды енгізу бауырдың өт бөлу қызметін төмендетіп, өттегі өт қышқылының азаюына және өт пен қан құрамындағы аммиак пен мочевианың көбеюіне әкеп соғады. Қорғасынмен уланған малдардың өтінде, қанында, зәрінде және қиында қорғасын мөлшері көбейеді [101, 102].

Қорғасынмен уланған организмде белок алмасу қызметінің бұзылуы өте ерте жүреді, азотты заттардың шығындалып, оның алғашқы уақыттарда зәр құрамындағы мөлшерінің артуына әкеледі, бауыр ұлпасындағы жалпы белок мөлшері төмендейді. Бауырдан бөлініп шыққан әртүрлі коллоидты факторларының әсерінен қорғасын циррозымен зақымданған белоктардың агрегатты төзімділігі бәсеңдейді. Қорғасынмен лантан бауыр, бүйрек ұлпаларындағы белоктың бірден өзгеруін осы ұлпаларда қорғасынның едәуір көбірек жиналуымен түсіндіруге болады, оған көптеген ғалымдардың зерттеулері дәлел бола алады [103].

Егеуқұйрықтарды қорғасын ацетатымен уландырғаннан кейін, тамаққа деген тәбеті нашарлап, салмақтары азая бастағаны, діріл пайда болып, аяқтарының тартылуы байқалады. Қан құрамында қорғасын мөлшері жоғарылағаны анықталды. Бауырдағы, бүйректегі және мидағы қорғасын мөлшері уланғаннан кейін жоғарылады. Қорғасынмен уландыру тәжірибелік жануарлардың мүшелеріндегі және қандағы микроэлементтердің қозғалысын тудырады. СКН-1 К сорбенті көмегімен емдеу жануарлардың күйін жақсартты, дірілдері, аяқтарының тартылуы басылып, асқа деген тәбеттері ашылды. Сорбент қорғасынның организмнен шығарылуына және басқа микроэлементтердің тұрақталуына мүмкіндік туғызады [104].

Организмдегі заттар метоболизміндегі басты рөлді бауыр атқаратындықтан, қорғасынмен ұзақ уақыт әсер етуі барысында бауыр қызметінің бұзылуы, құрылымдық қасиетінің бұзылуы созылмалы гепатит сияқты белгілермен жалғасады [105].

Қорғасын жыныс клеткаларына да кері әсер етеді, стероидты гормондардың белсенділігін, белок синтезін төмендетеді және сперматогенез белсенділігінің бұзылуына, жыныс клеткаларындағы РНҚ синтезінің төмендеуіне, сперматозоидтар санының азайып, түсік тастау, ұрпақтың кеміс немесе өлі туылуына әкеліп соқтырады [106].

Иттерді 50 мг/кг мөлшерінде 20 тәулік бойы уландыру барысында қорғасын мөлшері жоғарылағаны байқалады. Сонымен бірге қорғасын әсерінен қанда мыс пен мырыш мөлшері де жоғарылады. Қорғасын беруді тоқтатқанда 10 күннен кейін қандағы қорғасын мөлшері біршама төмендеді. Қорғасынның әсері организмдегі жинақтаушы белсенді аймақтардан микроэлементтердің бөлінуі кезіндегі қандағы мырыш пен мыс концентрациясының жоғарылауымен сипатталады. Қорғасын енгізуді тоқтатқаннан кейін микроэлементтердің қайта қалпына келу жылдамдығы әр элементтің өзіндік ерекшеліктеріне байланысты [107, 108].

Қорғасынның, кадмийдің және мырыштың экпатогендік әсерлерінің ішінде иммундық дисрегуляция нәтижесінде көрінетін организмнің иммунобиологиялық реактивтілігінің өзгеруінің үлкен мәне бар. Балқаш қаласындағы бала туатын әйелдердің гуморальды-иммунды жүйе көрсеткіштерінің өзгеруін ауыр металдардың ұзақ уақыт бойы комплексті әсер етуіне бейімдеу салдары деп бағалауға болады [109].

Жануарларға созылмалы ұзақ уақыт пероральды қорғасын ацетатын енгізу артериальды және орталық венозды қысымды төмендетеді. Организмге қорғасын түскеннен кейін гематокритты көрсеткіш, қан және лимфа тұтқырлығы жоғарылайды, лимфадағы эритроцит құрамы өзгереді. Ал, аз мөлшердегі қорғасын ацетаты гемо- және лимфакоагуляция процестерінің барлық сатысын өзгеріске ұшыратады. Қорғасын ацетатын жануарларға ұзақ уақыт пероральды енгізу жануар организмін уландыратыны белгілі болды [110 – 112].

Иттің организмне 5мг/кг мөлшерінде ұзақ уақыт қорғасынның пероральды түсуі 15-ші күні-ақ қан және лимфаның коагуляция қасиеттерінің жоғарылауына әкеледі. Одан әрі көптеген қозғалысты тежеу бағыты фибринолитикалық белсенділіктің қалыптасуының, фибрин, фибриноген деградациясы өнімдерінің жоғарылауының және антитромбин III деңгейінің өзгермеуі нәтижесінде сақталады. [113, 114].

Қорғасынмен уланған қан сұйықтығындағы белоктың өзгеруі, ондағы белок синтезіне қатысушы және олардың балансын реттеуші жүйенің немесе сол мүшенің зақымдануына байланысты. Қорғасын және оның қоспалары көптеген органдар мен

жүйелерді зақымдаушы политропты улар екені белгілі. Қорғасынмен созылмалы улану кезінде бірінші болып патологиялық процеске бауыр ұшырайды және бауырдың белокты, көмірсулы, пигментті және антитоксиндік қызметі бұзылады [115, 116].

Егеуқұйрықтардың супероксиддимуатазалардың белсенділігіне және қан сарысуының липидтерінің тотығу деңгейіне, қорғасын мен кадмийдің әсерін бөлек салыстырып және де бір-бірімен қосып әсер етуін зерттеу үшін, 7 апта бойы металдарды құрсақ арқылы жіберіп отырған [117, 118].

Кадмиймен уланған егеуқұйрықтардың қан сары суында липидтердің тотығу деңгейі төмендеп, және дисмутаза белсенділігі жоғарлаған. Қалыпты жағдайдағы және кадмиймен бірге қорғасынды қосып уландырылған егеуқұйрықтарды салыстырғанда олар липидтердің тотығу деңгейінің жоғарлауына, ал супероксиддисмутазалардың белсенділігінің төмендеуіне әкелген [117 – 119].

Мырыш сульфаты – іштегі сәбидің дамуы кезінде қажетті минералдың бірі мырыш болып табылады. Мырыш табиғатта қосылыс түрінде кездеседі. Жер қыртысындағы мырыштың мөлшері мысқа қарағанда шамамен 3 есе аз. Ол бірнеше минералдардың, сонымен бірге $ZnCO_3$ смитсониттің құрамына кіреді. Негізінен мырыш кальций сияқты периодты жүйенің II тобында кездеседі, химияда бұл металдар онша көп емес, сондықтан Zn^{2+} ионы Ca^{2+} қарағанда біршама аз [120].

Адам организмiне мырыш өсiмдiк және жануарлар суық түлiгiмен бiрге түсiп отырады. Мырыш қосындылары тұрмыстық жағдайда кең таралғанын айтып өту керек: мысалы мырыш тотығы резеңке өнімдерінің және бояудың құрамына кіреді. Өткен кезеңдерде мырыштың жетіспеушілігі Орталық Еуропа халықтарында ергежейліктің пайда болуына себепші болды. Мырыш бірнеше ферменттердің, мысалы пептидазалы және эстеразалы белсенділікке ие А карбоксипептидазаның маңызды құрамы болып табылады. Мырышты кадмийге немесе сынапқа ауыстырғанда пептидазалық белсенділік жоғалады, ал эстеразалық күшейеді [121].

Иммунологиялық үрдісте мырыштың ролін айта отырып, оның басқада қасиетін сипаттауымыз қажет [122].

Мырыш организмдегіде белоктармен қосылып 2 г мөлшерінде кездеседі. Бірақ оны «өмір металы» деп бекер атамайды.

Түрлі ферменттердің құрамына кіретін 100-ден аса мырыш-протеиндердің бар екені белгілі: дегидрогеназа, ДНК- және РНК полимераза. Сонымен қатар мырыш клеткалық органеллалар мембранасының құрамында кездеседі: лизосома және митохондрия. Мырыш гемоглобин молекуласының функциональдық күшін өзгерте отырып организмдегі мырыштың 85% карбоангидраза тыныс алу ферментінің құрамына кіреді, сондықтан оның антисептикалық маңызы зор [123, 124].

Инсулин құрамына кіре отырып мырыш көмірсутекті алмасудың регуляциясы үшін қажет. Организмдегі мырыштың жетіспеушілігі қант диабетінің болуымен жиі сипатталмайды. Тағамда қанттың көп болуы организмнің мырышты қортыуына бөгет жасайды. Мырыш организмде А дәруменінің қорытылуына аса қажет және көздің көру өткірлігін сақтайды [125, 126].

Көп жағдайда интеллект организмде мырыштың жетіспеушілік күйімен анықталады. Үлгерімі жақсы студенттерде мырыш нашар оқытындармен салыстырғанда шаштарында көп кездесті [127]. Стресс жағдайында организмде ұлпаның «бос радикальды жарақат» себебі болып табылатын бос радикальдардың мөлшері көбейетіні белгілі. Мырыш бос радикальдардың тотығуы кезінде ұлпаның протекторы болып табылады [127].

Мырыш гипофиздің алдыңғы бөлігіндегі хроматофильді клетка құрамында болатын гормондардың әсеріне қатысады. Мырышқа бай мүшелерден гипофиз және қуық асты безінің ұлпаларын айтуға болады. Қуық асты безінде мырыштың жетіспеушілігі простатиттің дамуына алып келеді [128].

Гипофиздің алдыңғы бөлігінде, лимфоидты ұлпаның жетілуі үрдісіне, түрлі ұлпаның өсуіне әсерін тигізетін соматотропинді гормон продуцирленеді. Сондықтан, балалардың физиологиялық дамуында және иммунды биологиялық резистенттіліктің жетілмей қалу аралығындағы параллелизм болады. Мырыш тек соматотропин арқылы иммунитетке әсер етіп қана қоймайды. Мырыш эритроцитке қарағанда 25 есе көп лейкоциттер құрамында кездеседі. Гранулоцитте мырыш мононуклеткаларға қарағанда көп болып келеді [129 – 131].

IgG түріндегі антидене өнімі мырышты биотикалық мөлшерде (тәулігіне 1 кг дене массасына 0,5 мг мырыш хлориді) ұзақ енгізуде реттелінеді. Керісінше организмде мырыштың же-

тіспеушілігі тимус-лимфатикалық жүйенің атрофиясына, Т клетканың азаюына, сонымен қатар Т-киллердің төмендеуіне, ЕК қызметінің бұзылуына алып келеді. Параллельді тимикалық гормон концентрациясының, иммунды глобулин сары су деңгейінің азаюына әкеліп соғады. Макрофаг қызметтерінде нашарлайды. Дақылдық клеткаларға мырыштың әсері ДНК, РНК, белок синтездеріне қысым түсіреді. Сонымен, қатар организмдегі мырыштың жетіспеушілігінен нейтрофильді гранулоциттердің қызметтері нашарлайды [132].

Жүктілерде тағам рационында мырыштың жетіспеушілігі олардың бактериоциттерінің төмендеуіне алып келетін амниотикалық сұйықтықта бұл биоэлементтің төмендеуімен сипатталады. Бұл жағдай фетальді ұлпаларда созылмалы қабыну үрдістерін туғызады. Организмдегі мырыштың жетіспеушілігіне эмбрион мен ұрық қатты сезімтал болып келеді. Бұл жағдай жетілмеген ұрықтың тууылуына және аномальді дамудың түзілуіне қатысады, сонымен қатар физиологиялық жетілмеген жаңа туылған сәбиде иммунды-биологиялық резистенттіліктің төмендеуімен түсіндіріледі [133].

Мырышқа қажеттілік балаларда 3 жасқа дейін және жыныстық жетілу кезеңінде өте жоғары болады. Әйелдердің жүктілік кезеңінде тағам рационында мырыштың мөлшері 20 мг болуы керек. Асқазан-ішек жолдарында қабылданған мырыштың 10-20% мөлшері ғана сіңіріледі [134].

Жаңа туылған баланың организмдегі мырыш қоры болмайды (сол уақытта қор ретінде мысалы, қорғасын болады). Нәрселерде мырыш құрамды тыныс алу ферменті – карбоангидраза (эритроцитте) белсенділігі біршама төмен. Сондықтан, нәрестеге тағаммен бірге мырышты беруге қажет болып табылады [134].

Балаларда мырышты тағамды қабылдау олардың өсу мөлшеріне байланысты. Жаңа туылған балалар үшін – күніне 0,5 мг/кг, яғни күніне 1,5 мг қажет болса, ал алғашқы жарты жылы үшін – күніне 3 мг мырыш керек. Балалардың екінші жарты жылдығы үшін – 5 мг болуы қажет екен. Әйелдерде лактация кезеңінде мырыштың мөлшері уызда жоғары және 20 мг/л-дейін жетеді. Лактацияның алғашқы айының соңында сүтте мырыштың мөлшері 3 мг/л-дейін төмендейді, 3 айдың соңында – 2 мг/л, яғни

лактацияның алғашқы күнімен салыстырғанда 10 есе төмендеген [134, 135].

Мырыштың жетіспеушілік себебі физиологиялық және патологиялық факторлармен анықталады [135].

Организмдегі бұл биоэлементтің азаюына ультракүлгін сәулесінің әсері, D дәруменнің азаюы себепші болады, сонымен қатар ыстық жазда мырыш терлеумен азайады. Мырыштың организмде сіңірілуі тағам рационында белоктың, D₂ дәруменнің, кальций және қорғасынның мөлшеріне байланысты. Кальцийдің көп болуы ішекте мырыштың сіңірілуіне бөгет болады.

Мырыштың жетіспеушілігіне алып келетін патологиялық және басқа да жағдайлар: күйік, энтерит, стероидты гормондар өнімдерінің жоғарлауы. Пневмония кезінде қанда мырыштың мөлшері жоғарлайды, ал бауырда, қызыл кемікте, бүйрек үсті безінде төмендейді.

Мырыштың жетіспеушілігі емшекпен қоретенетін нәрестелермен салыстырғанда, жасанды қоректендірумен, әсіресе темекі шегетін әйелдердің балаларында жиі байқалады [136].

Емшекпен қоректендіру кезінде әйелдің жоғарғы мөлшедегі мырышты азық-түлікпен қоректенуі өте маңызды: жұмыртқа сары уызы, ет, сүт өнімдері. Негізінен етте мырыш (20-60 мкг/г), жұмыртқада (13-25 мкг/г) көп. Сүт өнімінде аз (3-5 мкг/г). Мырышы бар өсімдік азық-түліктер: асқабақ, қияр, қарақұмық, қара бидай наны, жаңғақ, қызылша, сәбіз, жүгері, көк шай, сыра ашытқылары [137]. Жануар өніміндегі мырыш өсімдік өніміне қарағанда жақсы сіңіріледі. Астық тұқымдастарында мырышпен ерімейтін жиынтық түзетін фитин көп кездеседі. Бұл жиынтық ішекте сіңірілмегендіктен мырыш та сіңірілмейді. Мырыштың сіңірілуіне өсімдік өнімдеріндегі гемицеллюлозаның, хелатотүзуші агенттердің болуы кедергі жасайды [137].

Балаларда мырыштың жетіспеушілігі тек алменталы түрде ғана емес, сонымен қатар мырыштың сіңірілуіне алып келетін түрлі аурулардың себебінен болады (бүйрек, ішек аурулары) [137, 138].

Жаңа туылған нәрестенің организмдегі мырыштың болуы жүкті әйелдің қанындағы осы микроэлементтің дейгейіне байланысты, яғни мырыштың плацента арқылы ұрыққа белсенді өтуін

болғызбау емес. Жүкті әйелдің қанында мырыштың төмендеуі ауыр нефропатин формасының болуымен сипатталады (эклампсия). Мырыштың жетіспеушілігі нәресте организмінде, сонымен қатар, нерв жүйесі зақымдалған балаларда кездеседі. Мырыш мөлшерінің төмендеуі қанның сары суында және формалы элементтерінде байқалады [138].

Емшекпен қоректендіру кезде мырыштың ішекте абсорбциялануы үшін ана сүтінде болатын, сиыр сүтінде кездеспейтін E_2 простагландин қатысады. Мырыштың сіңірілуі D_2 дәруменінің, лимон қышқылының әсерінен жақсы жүреді. Нәрестенің алғашқы үш айында организмінде кездесуі ересек жасқа қарағанда төмен болып келеді [138].

Жоғарыда аталған мәліметтер бойынша ауыр металдардың организмде және келеткалық деңгейде токсикологиялық әсері бар деп қорытындылай аламыз. Қазіргі кезеңде биология мен медицина ғылымдарының алдында тұрған негізгі мақсат, қоршаған орта факторларының әсерінен болған организмдегі өзгерістерді алдын-алу және сол болған өзгерістерді қалпына келтіру жолдарын іздестіру болып табылады.

1.3 Иммуностимулдаушы препараттардың адам және жануарлар организміне әсері

Организмдегі иммунитетің бұзылуы, ішкі ортада гомеостазы болуы, антигеннің табиғаттағы бөгде заттарды организмде танып және элиминацияны сезініп иммундық жүйеге жауап береді. Иммундық жүйенің осы қызметі иммунитетің туа біткен және жүре пайда болған немесе иммунитетің факторлар әсерінен жүзеге асады. Бірінші топқа нейтрофилдер, моноциттер, дендритті клеткалар, НК және Т-НК-лимфоциттер, екінші топқа Т және В клеткалары жатады, бұлар гуморальды және клеткаларға жауап береді. Иммундық жүйенің клеткасы және функционалдық белсенділігінің бұзылуынан иммунитет ауруға шалдығады: иммунодефицит, аллергиялық, аутоиммундық және лимфопролиферативті үрдістері бұзылады. Осы ауруларды емдеуде имунотерапиялық әдістерін қолдану арқылы, яғни имму-

нотроптық дәрі-дәрмектерді пайдалану негізінде осы шаралар қолданады. Иммунотропты дәрі-дәрмек препараттары 3-топқа бөлінеді: иммуностимуляторлар, иммуномодуляторлар және иммуностимулдаушы дәрі-дәрмектер [139, 140]. Бұлардың ішінде кеңінен қолданылатын иммуностимулдаушы дәрі-дәрмектер жатады. Иммуностимулдаушы деген атына сай–осындай дәрі-дәрмектер иммунитеті күшейтеді және қалпына келтіреді. Әрине әрбір жеке иммуностимулдаушы препарат өзіне тән иммунитеттің компонентіне сәйкес әсерін тигізеді. Бірақта кездейсоқ иммуностимулдаушы иммунитетінің белгілі бір компонентіне талдап әсерін тигізсе де, мысалы фагоцитоз, клеткалық немесе гуморальды иммунитет, әртүрлі деңгейде иммундық жүйенің басқа да компоненттеріне әсерін тигізеді. Өйткені организмнің иммундық жүйесі бір-бірімен тұтас және дара байланыста болады. Қазіргі күнде иммуностимулдаушыларды микробтық, тимикалық, сүйек кемігі, цитокининді, нуклеин қышқыл, синтетикалық тектес болып жіктеледі [141, 142].

Биологиялық стандартта барлық препараттар табиғи болады, игеретін қиындықтары (мыслығы Ньюкасла жұқпалы ауруна лейкоинферонды *in vitro* кезінде лейкомаса сау донорлық факцинасына штам болады), бұл препарат әрдайым жоғары бағаланады, препаратты қолдану барысында ұзақ және системдік жағдайда қабылданады, сонымен қатар препараттар биологиялық материалдар ретінде шығады, яғни жиі-жиі аллергиялық реакциялар береді. Синтетикалық препараттардың бағасы төмен, стандарты кезеңде тез және адам организмде сирек бүйрекке әсер етеді.

Қазіргі таңда синтетикалық левамизол препараты кеңінен қолданылады. Оны иммуностимулдаушы препарат ретінде пайдаланады. Левамизол макрофагқа және Т-лимфоцитіне әсер етеді. Антителдік қабілетін өзгертпейді. Зерттеу барысында левамизол клеткалық иммунитеті қалыпына келтіреді. Левамизолды спецификалық препараттармен қосып береді. Левамизолды қайта қабылдағанда, дозасы жоғары болса ол бүйрекке әсер етеді. Сол сияқты аллергиялық реакция береді мысалы; (бөртпе, лихорадка, стоматит), қан бұзылады (нейтропения, агранулоцитоз) пайда болады. Сонымен қатар нерв жүйесі де (қозу, бас ауруы, ұйқының бұзылуы, бас айналу) және диспепсиялық әсері

(жүрек айну, құсу, іш өту) бұзылады. Левамизолды көп қабылдағанда, шеткі қанды қадағалау керек. Сонымен бірге, синтетикалық қосылыстардың бірі жаңа қосынды полиоксидон және иммунофан. Осы препараттардың фармакалогиялық белсенділігін қазірге дейін зерттелуде [143 – 145].

Сүйек кемігінің клеткалық белсенділігі және лейкопоэз стимуляциясына натрий нуклятын медицинада қабылдауға рұқсат етілген. Бұл препаратта натрий тұзы нуклин қышқылы бар, ол ашытқыдан тазаланған және гидролиз жолмен алынған. Препарат көп мөлшердегі нуклеин қышқылынан тұрады және клетканың бөлінуіне қатысады. Нуклеинат натрий иммунитеті қалпына келтіру қабілеті бар. Мұнда Т және В лимфоциттеріне пролиферациялық белсенділік иммунды жауап қайтаруына байланысты. Натрий нуклеинат тек медицинада ғана емес, сонымен қатар иммуностимулдаушы, лейкопоэз стимулдаушы бірінші препараттардың бірі болып қолданылды. Осы препараттардан синтетикалық препараттар дайындалды, мысалыға, полудан-комплекс полиадилуридинді қышқыл алынды. Аталған препаратқа жатқызылатын инозин пранобек (изопринозин)-комплекс иозин ацетиламидобензиндық қышқылы; метилурацил және рибоксин-комплекстік қосынды, гипоксантиннан тұратын-рибозида тұрады [146 – 149].

Шет елдерде кейбір синтетикалық препараттарды медицинада иммуностимулдаушы ретінде нуклеин қышқылдарын қолдануға рұқсат етілген. Барлық нуклеиндік қышқылдардан тұратын препараттары интерферон индукторымен анықталады. Сонымен қатар, синтетикалық және табиғи нуклеин қышқылдарына тұратын препараттар, ДНК және РНК жол салушы, эукариоттық және прокариоттық клетканың өсуіне және бөлінуге әсер етеді. Ауырған адамның иммунитетінің төмендеуі, нуклеинат натрий бактерияның, саңырауқұлақтың өсуіне және бөлінуге жол бермейді, яғни иммуностимулдаушы қабілеті күшті. Көптеген елдерде нуклеинат натрий күшті иммуностимулдаушы қызмет атқаруына қарамай, бактерияның өсуіне, бөгде заттарды клеткаларда бөлінуіне, көбеюіне қолдануға рұқсат берілмейді [150, 151].

Антигенге иммунды жауаптың көрінісі сол антигеннің ерекшеліктеріне және қорғанудың иммунды механизмдерін жұмылдыруға организмнің қабілетіне байланысты. Бұл қабілеті генетикалық кодталған. Осы себепті бір түрдің особтары бір немесе басқа антигенді әртүрлі сезе алады, сондықтанда популяцияда иммунды реактивтілікті үш типке бөлуге болады: күшті, әлсіз және орташа [152].

Иммунореактивтілігін бақылаушы гендерді Ig-ген деп атайды. Олардың біреуі антигеннің қалыптасу қарқындылығын бақылайды, басқалары иммуноциттердің пролиферация мен дифференциациясының жылдамдығын, үшіншісі макрофагтардың белсенділігін реттейді. Олар ДНҚ молекуласында сәйкестелген негізгі комплекстің локусымен тірескен күйінде кездеседі. Осы уақытқа дейін иммунды жауаптың барлық көріністерін кодтаудың қамтамасыз ететін гендер саны белгісіз, олардың саны өте көп [153].

Микроб, жануар және өсімдік тектерінен шыққан биологиялық белсенді заттарды-иммуностимулдаушы және иммуномодуляторларды организмге енгіздіргенде иммунды жауаптың қарқындылығы өзгереді. Бұл заттар антигендер, гаптендер болуы мүмкін немесе антигенді қасиеті болсада, иммунокомпетентті клеткаларға спецификалық немесе спецификалық емес әсерін тигізе алады. Кейбір иммуномодулдаушы заттар химиялық жолмен синтезделеді. Солардың ішіне ең маңыздысы болып табылатын вакциндер және инфекциялық ауруларға немесе у заттарына (көп кездеседі) қарсы иммунитетті тудыруға арналған антигенді препараттар кіреді.

Вакциндердің өзі тірі, өлтірілген және химиялық (микроорганизмдердің толық антигендері, олар балласт заттардан тазартылғандар) түрлеріне ажыратылады. Антидененің айтарлықтай мөлшері бар иммунды сарысуларын (гамма-глобулиндерін) енгізу арқылы иммунды жауапты күшейтуге болады [154, 155].

Иммунды жауапты тежеу қажет болған жағдайларда (мысал, ұлпалар немесе мүшелерді трансплантациялау кезінде) имунодепрессанттар қолданылады. Бұл заттардың әсер ету механизімі әртүрлі, бірақ көпнесе олар белок пен нуклеин қышқылдарының синтезін тежеуге арналған. Иммунды реактивтілікті

өзгерту-гомеостаздың өзгеру көріністерінің бір түрі болып табылады, организмнің негізгі элементтеріне жататын нерв, иммунды және эндокринді жүйелердің тіршілік ету қызметтерін реттеуге бағытталған күрделі және көп деңгейлі механизмдердің сипаттарын өзгертумен байланысқан [156].

Иммунодефициттер-көптеген клеткалар мен молекулалардың өзара әсерлесуінен толық иммунды жауап орнатылады. Бұл механизмнің кез-келген жеріндегі ақаулық иммунитеттің эффектілігін төмендетеді. Иммунологиялық жетіспеушілік жағдайын иммунодефицит деп атайды, бұл жағдайда инфекция мен ісік аурулардан қорғану қасиеті жоғалады. Иммунодефициттердің біріншілік (туа біткен, генетикалық негізделген) және екіншілік деп бөледі, екіншілік иммунодефицит аурудан кейін немесе сыртқы факторлардың әсерінен кейін қалыптасады [157].

Иммунодефицит кезіндегі иммунды жүйе жұмысының бұзылуы иммунитеттің бір клеткалы популяциясымен (Т-және В-клеткасымен, микрофагпен) немесе иммунитеттің әртүрлі бөлігінде комплекстің бұзылуымен байланысқан. Фагоцитозға фагоциттеуші клеткалар қаблетінің бұзылуы немесе қанда компонент құрамының төмендеуі иммунодефициттің бір түрі ретінде көрініс береді, зиянды факторларға организмнің қарсы тұруын төмендетеді. Вирустар беткейлерінде CD-4 маркері бар клеткаларды (көбнесе бұл клеткалар лимфоциттердің Т-классына жатады) зақымдайды. Бір мезгілде CD-8 маркері бар цитотоксикалық клеткалардың активациясы жүреді. Бұл клеткалар енген вирустың әсерінен метаболизм мен мембранды құрылымдары өзгеріске ұшыраған клеткаларды белсенді түрде бұза бастайды. Т-лимфоциттер санының төмендеуінен (хелперлер мен киллерлер), сондай-ақ цитотоксикалық CD-8 лимфоциттердің көбеюінен организмдегі патогенді микроорганизмдерге қарсы тұра алмайды. Сондай-ақ, лимфоциттердің Т-классына жататын, аса қауіпті мутанты-клеткалардың өзімен күресу қаблетін жоғалтады [158].

Иммуномодуляторларды туа біткен немесе жүре пайда болған иммунитеттің аномалиясын, біріншілік және екіншілік иммунодефициттерді алдын-алу немесе қалпына келтіру үшін қолданады. Иммуностимулдаушының үш варианты болуы мүмкін: орынбасушы, ынталандырушы, қысым көрсетуші. Алдын-алу не

түзету жолдарының сипаты қойылған мақсатпен анықталады. Мысалы иммунологиялық реактивтілігін басып тастайтын мүшелер мен ұлпаларды қайта отырғызғанда пайдаланады. Аутоиммунды процестерде және онкологиялық ауруларды емдегенде қиыстырылған иммунокоррекцияны қолдана отырып керекті нәтижені алуға болады, яғни үйлестірілген немесе кезектесіп берілген иммунодепрессанттар мен иммуностимулдаушыларды қолданады [159, 160].

Барлық иммуномодулдаушы заттарды экстраиммунды және өзіндік иммуномодулдаушы деп бөлуге болады [161, 162].

Экстраиммунды-заттардың комплексі, иммундық бұзылуды реттеуге немесе организмдегі антигенді жүктемені төмендеуге бағытталған. Бұл жерге спецификалық және спецификалық емес гипосенсибилизация; гипоаллергенді диетаны қолдану; организмдегі инфекция көздерін жою, адаптогендерді, микроэлементтерді, витаминдерді қолдану; физиотерапевтік әдістермен әсер ету жатады [163].

Витаминдердің антиоксиданттардың (А, Е, Д, С, F) иммуномодулдаушы қасиеттері бар. Бұлар иммунокомпетентті клеткалардың әрекеттерін қалыптастырады, сыртқы факторлардың рецепторларға қысым көрсетуінен оларды қорғайды, цитокиндердің синтезін күшейтеді. Алайда, көп дозадағы А және Д витаминдері иммуоингибиторлық қасиетін де көрсете алады.

Витаминдердің басқа топтарында тікелей иммуномодулдаушы әсері болмайды. Олардың иммунды жүйеге әсері әртүрлі ферментті механизмдер, қан түзушілер, қан тамырлар реакциясы т.б. арқылы жүреді, сондықтан оларды экстраиммунды препараттарға жатқызады [164, 165].

Имуностимулдаушы адаптогендер кеңінен қолданылады. Бұл үлкен топтағы препараттар көбнесе өсімдіктер тегінен шыққан, олардың ішінде женшень, элеутерококка, радиола т.б. түрлері әйгілі. Барлық бұл заттар гомеостатикалық мезханизмдерді эффективті ұстап тұруға қатысады, алайда оларды ұзақ мерзімді және жүйелі түрде қолданғанда ғана эффект байқалады [166].

Өзіндік иммуностимулдаушы заттардың ішінен микробты тегінен шыққан заттар маңызды орын алады, оларды иммуностимулдаушы деп қарауға болады: а) тірі және өлтірілген мик-

роорганизмдер негізінде жасалған вакциналар; б) микроорганизмдер культурасының фильтраттарынан жасалған тазаланған препараттар; в) әртүрлі дәрежеде тазаланған мембранды фракциялар [167].

Микроб тегінен шыққан иммуностимулдаушылардың басты нысанасына спецификалық емес қорғаныс клеткалар: макрофактар, моноциттер, нейтрофильді гранулациттер, табиғи киллерлер (NK) және басқа да киллер клеткалары жатады. Бұл заттар тікелей Т-жүйкеге әсер етеді және В-лимфоциттерді белсендіре алады. Спецификалық емес қорғаныс кезінде цитокиндердің күшті бөлінуімен, фагоцитоз активациясының және бөгде клеткалардың лизисінің жоғарлауымен клеткалардың активациясы жүреді. Вакцинаға қарағанда мембранды фракцияға организмге әлсіз әсер етеді, олар алдымен макрофагтарды белсендіреді, содан иммуностимулдаушы эффектті ғана көрсетеді [168-170].

Төмендеген иммунореактивтілікті жетіспейтін медиаторларды ендіру жолымен қалпына келтіреді, алмедиаторларды дені сау жануарлардан алады. Қазіргі кездегі иммунологияда биологиялық белсенді заттар негізінді жасалған препараттар жиынтығы жеткілікті, олар адам және жануарлар организмінде иммунорекциялаушы эффект көрсететін эндогенді биостимуляторларды өндіреді. Оларға цитокиндер мен медиаторлардың табиғи түрі, рекомбинантты препараттары, сондай-ақ олардың синтетикалық аналогтары жатады [171, 172].

Мұндай препараттардың табиғи метаболизмдік процестердің өнімдерінен жасалғаны және клеткалардың тіршілігін бұзбайтындығы олардың жетістігі болып табылады. Олар жинақталмайды және табиғи алмасу процестерінде пайдаланылады, улы емес қосымша эффекттерді тудырмайды. Өте аз дозасымен жоғары эффектті береді, бірақ дозасы артқан кезде организмге қауіп тудыруы мүмкін [173 – 175].

Мұндай препараттарға миелопид жатады, ол жілік майының клетка культурасының супернаттынан бөліп алынған жақсы тазартылған төмен молекулалы пептидтер қоспасы. Кейбір пептидтер таза күйінде синтезделген және иммунотүзетуші мақсатында қолданылады [176].

Эндогенді тегінен шыққан препараттарға иммуномодуляторлар жатады, оларды ірі қара малдардың айыр безінің экстрак-

циясынан алады. Сонда пептидті фракция жиынтығынан тұратын препараттардың жеке пептидтерін немесе олардың синтетикалық аналогтарын пайдаланады. Бұл жерге тивин, тималин, тимоптин, вилозен, тимоген және басқа да препараттары жатады. ұлардың барлығы иммунитеттің Т-жүйесі зақымдалғанда, кейде аутоиммунды және онкологиялық үрдістер кезінде қолданады [177 – 179].

Иммунды жүйеге әсер ету үшін цитокиндердің препараттарын пайдаланады, солардың ішінде гликопротеинді цитокиндер-интерферондар препаратының маңызы зор, вирустармен, клетка ішілік паразиттермен, бактериялармен, эндотоксиндермен жануарларға әсер еткенде жаңа клеткалар өндіреді [180].

Интерферондармен әсер еткенде Т және В лимфоциттердің мөлшері мен белсенділігі жоғарылайды, клетка-киллерлердің белсенділігі артады, простангландиндердің синтезіне тосқауыл жасау арқылы қабыну және аллергиялық құбылыстар төмендейді. Осылармен қатар интерферондар ауыртпалықтарды сездіртеу әсерін тудырады, эндорфиндер өндіруін белсендіреді [181].

Әсер етудің имунотропты тәсілдеріне-иондаушы сәулелер, ультракүлгін сәулелер, лазер сәулесі арқылы әсер ету лимфоидты ұлпаларды алып тастау немесе трансплантациялау, гемосорбция немесе плазмофорез көмегімен иммунды комплекстерді алып тастау және тағы басқа түрлері жатады. Бұл тәсілдерді дәрі-дәрмектермен бірге немесе дәрі-дәрмексіз қолдануға болады [182].

Сонымен, қазіргі кезде қорғанудағы иммунды механизмдердің күйін өзгертетін табиғи және синтезделген заттардың, препараттардың, әдістемеліктердің және тәсілдердің жеткілікті жиынтығы бар. Осындай заттар мен тәсілдердің мөлшері күннен күнге артып келеді, әрине болашақта организмде жүйелерін реттеудің бірі болып табылатын иммунды жүйенің күйін белгілі бір бағытта нақты өзгерту үшін мүмкіндік тудыратын ғылымның жетістігіне сенім артуға болады.

2. ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары

Алға қойылған мақсат пен міндеттерге жету үшін тәжірибе әл-Фараби атындағы ҚазҰУ биология факультетінің виварий жағдайында өсірілген лабораториялық ақ тексіз егеуқұйрықтар алынды. Салмақтары 220-250 гр., олар стандартты виварлы тамақпен тамақтандырылды, ересек 5-6 айлық, түрлі жынысты, жалпы саны 450 ақ лабораториялық егеуқұйрықтар және салмағы 18-23 гр. 260 тышқандар алынды. Ауыр металдар тұздарының улы әсерін анықтау үшін лабораториялық егеуқұйрықтарды 17 экспериментальді топқа бөлінді. Әр топқа 10 егеуқұйрықтан болды.

А.Б. Бектуров атындағы химиялық ғылымдар институтындағы дәрілік заттар химиялық зертханасында 4-оксопиперидиндер синтезі ауқымында тәжірибе жинақталған, синтезделген химиялық құрылымының реакциялық қабілеттілікпен спектралды сипаттамалармен және биологиялық белсенділікпен қарым-қатынасы туралы маңызды қорыдынды жасауға мүмкіндік беретін мәліметтер алынды. Сонымен қатар, проседел жаңа иммуностимулдаушы препараттарта іздеу барысында пиперидиндердің әлсіз белсенділік көрсететін иммуностимулдаушы препарат алынды [183].

Егеуқұйрықтарға енгізілген химиялық қосылыстарға БИВ-1, БИВ-2, БИВ-3, БИВ-4, БИВ-5, БИВ-6, БИВ-7 және салыстырмалы түрде левамизол алынды.

2.2 Зерттеу әдістері

Имуностимулдаушы белсенділікті және табиғи биологиялық қосылыстардың скринингті тереңдете алғаш рет жүргізді. Зерттеуге өткір уландырғыш ретінде жаңа қосылыстар алынды. Ол үшін иммуностимулдаушы белсенділікті анықтау үшін скрининг жаңа синтетикалық қосылыстарды леталдық дозасын таң-

дауға ЛД₅₀ алынған. Егеуқұйрықтардың иммундық жүйесіне қорғасын, кадмий және мырыштың әсерінен кейінгі шеткі қандағы көрсеткіштер зерттеу. Иммуностимулдаушы белсенділік бірінші скринингтің қосындысына жүргізілді. Шеткі қанға жалпы лейкоциттердің көрсеткіштеріне жаңа қосылыстардың әсері, егеуқұйрықтардың иммундық клеткалардың шеткі қанда еркін қозғалуына жаңа қосылыстардың әсерін зерттеу. Иммунобағытаушы қосылыстың индексін есептеу. Жаңа қосылыстардың иммуностимулдаушы белсенділігін зерттеу [184].

Лимфоциттер санын анықтау әдістері: жалпы Т-лимфоцитін анықтау үшін спонтандық эритроциттер арқылы розетка түзілудің реакциясы (РТЭ) [185], белсенді Т-лимфоцитті анықтау үшін розетка түзілу эритроцитарлық реакциясы (БТ-РТЭ) [186], Т-хелперді және Т-супрессорды анықтау [187], комплементке тәуелді В-лимфоциттермен розетка түзілудің эритроцитарлық реакциясы [188], өткір улылықты анықтау үшін летальді дозасы (ЛД₅₀) қолдандық [189].

Егеуқұйрықтарды РШК 25 есе артырылған ауыр металдар тұздарының судағы мөлшерімен уландыру үшін 1 топтағы жануарларға мырыш (ZnSO_4 сульфаты 125 мг/л (59,5 мг/кг) концентрацияда, 2-ші топтағы жануарларға қорғасын $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ тұзының судағы 0,75 мг/л (0,375 мг/кг) концентрациясы, 3-ші топтағыларға кадмий (CdCl_2) хлоридтің судағы 0,025 мг/л (0,01 мг/кг) концентрациясы, ал 4-ші топтағы жануарларға мырыш сульфаты+қорғасын ацетаты+кадмий хлоридің қосындысы 125 + 0,75 + 0,025 мг/л концентрациясында берілді.

РШК 50 есе артырылған мөлшері, 5-ші топтағы жануарларға мырыш (ZnSO_4) сульфаты 250 мг/л (119мг/кг) концентрацияда, 6-ші топтағы жануарларға қорғасын $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ тұзының судағы 1,5 мг/л (0,714 мг/кг) концентрациясы, 7-ші топтағыларға кадмий (CdCl_2) хлоридтің судағы 0,05 мг/л (0,02 мг/кг) концентрациясы, ал 8-ші топтағы жануарларға мырыш сульфаты+қорғасын ацетаты+кадмий хлоридің қосындысы 0,05 + 1,5 + 250 мг/л концентрациясында берілді.

РШК 75 есе артырылған мөлшері, 9-ші топтағы жануарларға мырыш (ZnSO_4) сульфаты 375 мг/л (178,6 мг/кг) концентрацияда, 10-ші топтағы жануарларға қорғасын $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ тұзының судағы 2,25 мг/л (1,071 мг/кг) концентрациясы, 11-ші топтағы-

ларға кадмий (CdCl_2) хлоридтің судағы 0,075 мг/л (0,03 мг/кг) концентрациясы, ал 12-ші топтағы жануарларға мырыш сульфаты+қорғасын ацетаты+кадмий хлоридің қосындысы 0,075 + 2,25 + + 375 мг/л концентрациясында берілді.

РШК 100 есе артырылған мөлшері, 13-ші топтағы жануарларға мырыш (ZnSO_4) сульфаты 500 мг/л (238,1 мг/кг) концентрацияда, 14-ші топтағы жануарларға қорғасын $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ тұзының судағы 3,0 мг/л (1,428 мг/кг) концентрациясы, 15-ші топтағыларға кадмий (CdCl_2) хлоридтің судағы 0,1 мг/л (0,04 мг/кг) концентрациясы, ал 16-ші топтағы жануарларға мырыш сульфаты+қорғасын ацетаты+кадмий хлоридің қосындысы 0,1+3,0+500 мг/л концентрациясында берілді. 17-ші бақылау тобындағы егеуқұйрықтар кәдімгі таза ауыз суымен қамтылды. Ауыр металдар тұздары ерітілген су егеуқұйрықтарға 1 мл-ден пероральді жолмен 10 күн бойы берілді.

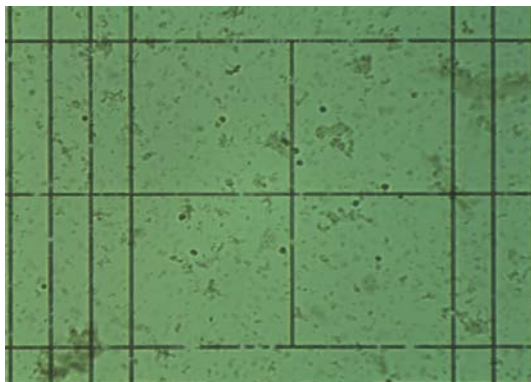
Қандағы лейкоциттер санын анықтау үшін жұмысқа пайдаланған құрал-жабдықтар; Горяевтың есептеу камерасы, жабынды әйнек, 0,02 мл қан алуға арналған пипеткалар, пинцеттер, микроскоп, стакандар, дистилденген су, сірке қышқылы, резина алмұрт, спирт, мақта, йод (сурет 2).

Таза пробиркаға 0,38 мл 3% сірке қышқылының ертіндісін құйып, оған 0,02 мл қан араластырады. Лейкоциттерді санау техникасы: санау камерасын аталған ертіндімен толтырады. Үлкейткішімен қарап, одан кейін үлкен көрсеткішімен (Ок.7,0б.40) ауыстырады. Анықталған клеткалардың саны формула бойынша есептелді.

$$X = \frac{B \cdot 4000 \cdot 20}{400}$$

X-қанның 1мм³ лейкоциттер саны; 1/4000-кіші квадратшаның көлемі; 20-сұйылту коэффициенті; 400 кіші квадратшалар саны; B-25 үлкен квадраттағы лейкоциттер саны [190; 191].

Қан жұғындысын дайындау және оны Романовский-Гимза бояуымен бояу үшін жұмысқа пайдаланған құрал-жабдықтар; микроскоп, егеуқұйрық қанынан дайындалған қан жұғындысы бар препараттар, спирт пен эфир қоспасы, пинцет, бинт, мақта, Никифоров қосындысы, дистильденген су.



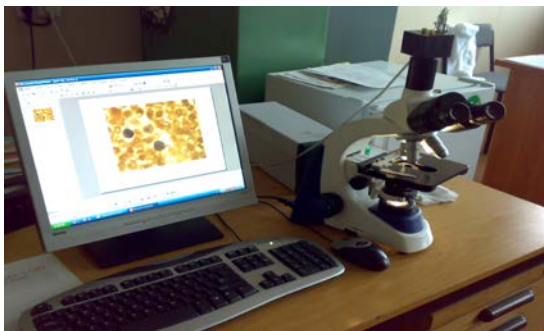
2 сурет – Лейкоциттің көрінісі

Жұғынды дайындау үшін қан жұғындысын майдан тазартылған зат шынысында және қыры тегістелген зат шынысының көмегімен дайындалады. Майдан тазартылған зат шынылар Никифоров қоспасында сақтайды. Ол қоспадан шыныны пинцеттің көмегімен алады да таза бинтпен сүртеді. Егеуқұйрықтан алынған қанның бірінші тамшысын сүртіп тастайды да екінші тамшысын алады. Зат шынысының шетіне қондырылған қанды тегіс қырлы шынының көмегімен зат шынысының бетіне түгелдей жағады [192; 193].

Жұғындыны бекіту үшін жұғындысы бар шыныны спирт бар немесе Некифоров қосындысына орналастырады. Егер бір мезгілде бірнеше жұғындыны бекіту керек болса, онда жұғындыларын сыртқа қаратып, шыныларды екіден жұптау арқылы орналастырады. 5 минуттан кейін шыныларды пинцеттің көмегімен ерітіндіден шығарып алады да кептіру үшін сорғыш қағаздың үстіне орналастырады. Бекіткіш сұйықтықты аузы тығыз жабылатын банкаға құйып ұзақ мерзімге сақтауға болады.

Жұғындыны бояу үшін жұғындыны Романовский-Гимза бояуымен өңдейді. Бұл азур–эозин қосындысы. Азур–протоплазманы көк, ядроны–қызыл түске бояйды. Жұғындыны бояуда 5–6 минут ұстайды да дистильденген сумен жуады. Одан соң оны судан шығарып алып кептіреді. Препарат қолдануға және ұзақ мерзімге сақтауға дайын [194, 195].

Қан жұғындысы бойынша лейкоцитарлы формуланы анықтау әдісі жаңа үлгідегі бағдарламасы бар компьютерге жалғанып, бейнекамерамен қамтылған SA3300C микроскоп көмегімен қан клеткаларында болған өзгерістерді тіркеп, талдау жасалынды (сурет 3).



3 сурет – Компьютерге жалғанып, бейнекамерамен қамтылған SA3300C микроскоп

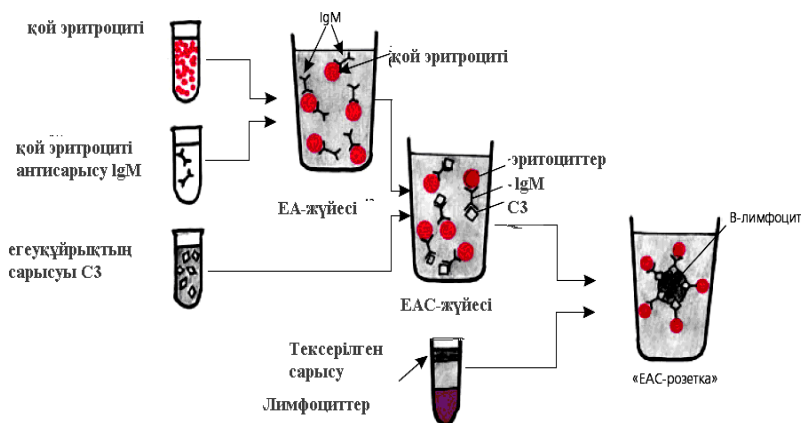
Моноклональді антидененің көмегімен анықталатын, егеуқұйрықтардың В-лимфоциттері, бір мезгілде өзінің жасушалық мембранасында комплемент үшін рецепторларды алып жүретіні белгілі. Бірақ біз қол жетерлік Отандық әдебиеттерде, өздерінің мембранасындағы комплемент үшін рецепторлардың анықталуымен егеуқұйрықтар В-лимфоцитінің идентификациясы жүргізілетін жұмыстар таба алмадық.

Егеуқұйрықтардың В-лимфоциттерін анықтау үшін РТЭ-розетка түзу әдісін қолдану болып табылады (сурет 4). РТЭ-жүйесі антиденеге және комплементке қосылған эритроциттер болып табылады. Егеуқұйрықтарға тәжірибе жүргізгенде РТЭ -жүйесін алу үшін қойдың эритроциттерін және оған қарсы коммерциялық гемолитикалық сары су қолдандық.

РТЭ -жүйесінің дайындалуы. Көлемі тең, физиологиялық ертіндімен Ұ0,15 натрий хлориді, рН-7,2 жуылған қой эритроцитінің 25%-дың суспензиясын және субгемолитикалық титрдағы гемолитикалық сары су ертіндісін араластыру қажет. Қоспаны 37°C температурада 45 минутқа инкубирлейміз. Суспензияны 10 минут

1000 айн./мин. центрифугалай отырып физиологиялық ертіндімен екі рет жуамыз. Алынған эритроциттер тұнбасын бастапқы көлемде өлшеп, өлшемге 1:10 бөлінген егеуқұйрықтың теңдей көлемді комплементін қосамыз және жақсылап араластырамыз. Қоспаны 10 мин. арлығында физиологиялық ертіндімен екі рет жуғаннан соң, 37°C температурада 30 минут инкубирлейміз. Сенсibiliзделген эритроциттерді физиологиялық ертіндімен 0,5%-дық концентрацияға дейін алып барамыз.

Егеуқұйрық лимфоцитінің 2×10^6 кл/мкл және қой эритроцитінің 0,5%-дық РТЭ жүйесін теңдей көлемде 50 мкл бойынша иммунологиялық планшеттің қуысында араластырамыз. Суспензияны 5 минут 1000 айн./мин.



4 сурет – В-лимфоцитінің анықтау әдісінің көрінісі [196]

Центрифугалаған соң, қоспаны 37°C температурада 5 минутқа, сосын 4°C температурада 1 сағат аралығында инкубациялаймыз. Супернатантты алып тастаймыз, ал тұнбаға 50 мкл. 0,5%-дық глутарлыальдегидті қоса отырып аластырамыз және бөлме температурасында 20 мин. инкубациялаймыз. Қуыстың жоғарғы бөлігіне дейін дистилденген суды қосып, 5 мин. 1000 айн./мин. центрифугалаймыз. Супернатантты алып тастап, ал тұнбаны пипетрілеу арқылы араластырып, заттық шыныға жағынды жасаймыз. Кептірілген жағындыны Романовский-Гимза

немесе сафранин бойынша бояймыз. Иммерсия майымен майлап микроскоп астында қарап, 3 және оданда көп эритроциттер жабысқан лимфоциттер пайызын анықтаймыз. Алынған сан В- лимфоциттің пайызын көрсетеді. Толық ақпарат алу үшін В-лимфоциттің абсолютті санын табу керек.

Егеуқұйрықтардың перифериялық қанында В-лимфоциттердің саны 17-ден 43% түрленді, орташа $X \pm S$ $27,3 \pm 6,5\%$ құрды. Сәйкесінше, абсолютті көрініс- $0,35 \times 10^9$ -дан $1,99 \times 10^9$ кл/л-ға дейін берді, орташа $X \pm S$ $1,09 \pm 0,43 \times 10^9$ кл/л құрды.

Алынған мәліметтер егеуқұйрықтарда В-лимфоциттердің анықталуы моноклональді антидененің қолданылуымен жүргізілген әдебиеттермен ұқсас.

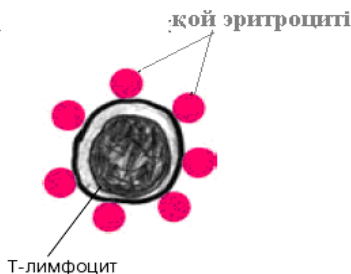
Көрсетілген әдіс тәжірибедегі егеуқұйрықтардың иммунды күйін бағалау жиынтығында қолданылуы мүмкін.

Розетка түзу тесті-қой эритроцитіне рецепторлардың барлық субпопуляциясының Т-лимфоциттеріне рецептор мембранасында негізделген шеткі қандағы Т-лимфоциттер санын анықтауда классикалық әдіс және Т-лимфоциттер олармен мықты кешен құруға қаблетті [196].

Тәжірибеге алынып отырған жануардың 10 мл қанын гепарин ертіндісімен пробиркаға құйып және лимфоциттің бөлуіне қаблетті фикоколгипакты қоспаға ақырын қабаттай отырып, центрифугалайды. Цинтрифугаланған соң эритроциттерді пробирканың түбіне тұндырады, ал лимфоциттер түзе отырып орналасады.

Өлшенген лимфоцитті сол қабаттан ақырын бөліп алып $2-4 \times 10^6$ /мл ($2-4 \times 10^9$ /л) концентрацияға жеткізеді және 1:1 қатынасында қой эритроцитімен араластырады (сурет 5). Алынған қоспаны 10 минут аралығында 37°C температурада инкубирлейді де, содан соң бірнеше сағат бойы 4°C температурада тоңазытқышта ұқсайды. Люминесцентті микроскоп астында Горяев камерасында клетка есептелінуі жүреді. 100 лимфоцитке «розеток» саның есептейді және Т-лимфоцитінің пайыздық мөлшерін анықтайды. Күніне Т-лимфоциттің абсолютты санын анықтау үшін қанның жалпы клиникалық анализін жүргізеді. Шеткі қан Т-лимфоциттінің қалыпты саны лимфоциттің жалпы санынан (орташа $54,3 \pm 10\%$) 50-ден 70%-ке дейін ауытқиды.

Белсенді Т-лимфоцитті анықтау. Белсенді Т-лимфоциттер-бастапқы инкубациясыз кездейсоқ розетка түзу қабілеті клеткалар. Зерттеу жолы инкубациясыз, Т-лимфоциттің жалпы санын анықтауда ұқсас болып келеді. Қалыпты жағдайда шеткі қанда белсенді Т-лимфоциттер (орташа $34,6 \pm 1,9\%$) 23-тен 40% дейін [197].



5 сурет – Т – лимфоцитті мен қой эритроциттінің көрінісі [198]

Т-лимфоцит субпопуляциясын анықтау теофиллинге сезімтал және теофиллин резистентті болып табылатын, лимфоциттерден негізделген [198].

Жоғарыда айтылғандай, Т-супрессорлардың жасушалық мембраналарында, жасушамен әсерлесуді қой эритроцитімен бірге кездейсоқ розетка түзу реакциясын ингибирлейтін, теофиллинге рецепторлары бар. Т-хелперлерде мұндай рецепторлар болмайды, себебі қой эритроциттерімен әсерлескенде, тіпті теофиллинді қосқанда «розеткалар» түзіледі [199].

Т-супрессорлардың және Т-хелперлердің санын анықтау әдісі инкубаторлы ортаға теофиллин ертіндісін қоспай аз жоғарыда айтылған розетка түзуде айырмашылық бар. Сонымен бірге Т-супрессорлар (теофиллинге сезімтал клеткалар) қой эритроцитімен бірге розетка түзу қабілетін жоғалтады, ал Т-хелперлердің (теофиллинге резистентті клеткалар) мұндай қабілеті сақталады [200].

Соңғы жылдары Т-лимфоцит субпопуляциясын анықтау үшін лимфоцит фракциясына сәйкес келетін лизисті алып келетін моноклональді антидене және комплементті қосады.

Моноклональді, антидененің көмегімен барлық белгілі Т, В және 0-лимфоциттерді, соның ішінде табиғи-клеткалар-киллерлерді табуға болады [201].

2.3 Алынған мәліметтерді математикалық талдау

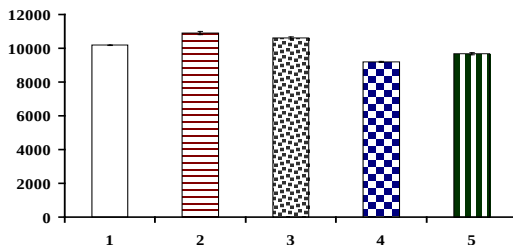
Алынған мәліметтерге математикалық талдау жасау Microsoft Exsell бағдарламасының көмегімен жасалынды. Барлық алынған мәліметтер статистикалық нақтылық ерекшеліктерін, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ салыстыру Стьюдент (t) ісімен орындалды. Нақтылықты анықтау үшін ANOVA-тәсілі қолданылды.

3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ МЕН ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

3.1 Егеуқұйрықтардың шеткі қанының лейкограммасына мырыш, қорғасын, кадмий тұздарының рұқсатты шектеулі концентрациясынан (РШК) 25, 50, 75, 100-есе арттырылған мөлшерінің 10 күндік әсерінен кейінгі көрсеткіштерін зерттеу

Ауыр металдар тұздарының РШК 25 есе арттырылған мөлшерінің егеуқұйрықтардың иммундық жүйесінің сандық көрсеткіштеріне әсерінен кейін, егеуқұйрықтардың физиологиялық көрсеткіштері сақталған, тәбеттері қалыпты, тері жабындылары тегіс, инстиктері сақталған, яғни ешқандай өзгеріс көрсеткен жоқ.

Мырышпен уланған егеуқұйрықтар қанындағы лейкограмма көрсеткіштері қалыпты жағдайындағы көрсеткіштерге ұқсас болды. Ал қорғасынмен уланған егеуқұйрықтардың лейкограмма көрсеткіштері қалыпты жағдайындағы лейкограммаларға карағанда сәл сол жаққа жылжып миелоциттер мен метамиелоциттер шеткі қанға шыққаны байқалды. Таяқша нейтрофилдері 7%-ке аздап жоғарлаған ($p < 0,05$), эозинофил, базофил, моноциттер ($p < 0,05$) және лимфоциттері 13%-ке дейінгі көрсеткіштерді көрсетті. Кадмиймен уланған егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттерінің саны төмендеген (сурет 6). Сонымен қатар лейкограмма көрсеткіштерінде жетілмеген гранулоциттер шықан, миелоциттер 3%, метамиелоциттер 2%-ке дейін жоғарлады, таяқша ядролы нейтрофилдер ($p < 0,05$), моноцит, базофил және лимфоциттер саны қалыпты жағдайындағы көрсеткіштерді көрсетті. Үш тұздың қосылысымен уланған егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттер саны төмендеген.



Ординат өсі: 1 мкл. қандағы жалпы лейкоциттердің саны, абсцисс өсі: жануарлар тобы; 1-калыпты, 2 – Zn, 3 – Pb, 4 – Cd, 5 – Zn +Pb +Cd.

6 сурет – Қалыпты және улағнан РШК 25 жағдайдағы егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттер санының көрсеткіштері

Лейкограмма көрсеткіштері сол жаққа ығысқан шеткі қанда миелоциттер 16%-ке көтерілсе, ал метамиелоциттер 4%-ке дейін жоғарлады. Таяқша ядролы нейтрофилдер 16%-ке және сегментиядролық нейтрофилдер 62%-ті көрсетті, лимфоциттердің саны төмендеген қалыпты жағдайымен салыстырғанда. Ал, моноциттер мен базофилдер мөлдем болған жоқ (кесте 1).

Ауыр металдар тұздарының РШК 50 есе арттырылған мөлшерінің әсерінен зерттелген жануарлардың физиологиялық белсенділігінде ешқандай өзгерістер байқалған жоқ. Жануарлардың тәбеттері қалыпты, тері жабындылары тегіс, көз конъюктивасы таза және де барлық инстинкттері сақталған.

Мырыш сульфатымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанына жасалынған анализ жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің 1,8 есе азайғандығын және лейкоцитарлық формулада өзгеріс болғанын атап айтсақ, перифериялық қанға миелоциттер мен метамиелоциттер ($p < 0,05$) шығуын, таяқша ядролы нейтрофилдер санының 2 есеге артуын және сегменті ядролы нетрофильдердің жоғарғы көрсеткіштерін байқадық. Сондай-ақ, эозинофилдер мен базофилдердің көрсеткіштері екі есе артты. Ал лимфоцитарлық көрсеткіш екі есе төмендеді.

Таяқшы және сегмент ядролы нетрофилдер арасынан гиперсегменттелген ядролы және улы түйіршікті цитоплазма клеткалары байқалды.

Бақылау тобындағы және мырыш, қорғасын, кадмий, осы үш тұздың қосылысының РНҚ 25 есе арттырылған мөлшерімен уланған егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттері мен лейкограммаларының көрсеткіштері

Улау түрлері	Лейкоциттер	Миелоциттер	Метамиелоциттер	Нейтрофилдер		Эозинофилдер	Базофилдер	Лимфоциттер	Моноциттер
				таяқша ядролы	сегмент ядролы				
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Мырыш тұзы	10900,2±103,2	0	0	654,2±5,7 6,1±0,2	6322,2±25,4 56,1±1,4	436,6±6,3 4,1±0,8	654,2±7,8 6,2±0,7	239,8±35,2 22,3 ±1,5	436±1,6 4,0±0,2*
Қорғасын тұзы	7620,7±65,4*	76,2±0,4 1,04±0,2	76,2±1,5 1,0±0,2	533,4±6,2 7,3±0,3*	4495,8±38,2 59,3±1,5	609,6±9,2 8,2±0,3	457,2±6,8 6,1±0,2	990,6±9,6 13,0±0,7	381±1,4 5±0,2
Кадмий тұзы	7200,6±39,1*	216,4±1,4 3,02±0,01	144,0±1,2 2,1±0,04	576,0±6,4 8,1±0,3*	3528,2±12,3 49,2±2,3	144,0±4,1 2,1±0,03	288,8±2,6 4,1±0,2	1584±11,2 22,5±1,2	720±9,1 10±0,3
Мырыш, қорғасын, кадмий тұздары	9680,2±56,4	440,8±9,2 8,2±0,2	327,2±7,4 7,2±0,2	908,8±5,7 18,3±0,5	2356,4±13,2 70,2±3,1	113,6±1,7 4,1±0,03	0 0	568,4±0,4 12,3±0,9	0 0
Бақылау	9182,2±12,2*	0	0	477,5±2,7 5,2±0,3	5693,0±71,2 62,0±0,1	76,5±5,2 4,1±0,03	165,3±6,3 1,8±0,1	2020,4±6,0 22,0±1,9*	560,1±4,2 6,1±0,5*

Ескерту – бөлімі – 1 мкл қандағы клеткалардың жалпы саны; алымы – клеткалардың салыстырмалы %-дық құрамы, алынған нәтижелердің статистикалық сенімділігі бақылаумен салыстырғанда *p < 0,05.

Эозинофил, моноциттердің саны күрт өскенімен бақылаудан асқан жоқ. Бұл организмдегідағы ауыр деструктивті үрдістердің көрінісі. Лимфоциттер көрсеткіштері 2-3 есеге күрт төмендеді.

Кадмий хлоридімен уланған топтағы егеуқұйрықтар қанындағы жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштер 3 есеге төмендеп кетті. Айта кетер жайт, аталған топтағы жануарларда таяқша ядролы және сегмент ядролы нейтрофилдер санының күрт өсіп және жетілмеген нетрофилдердің шеткі қанға шығуы байқалды. Ал, эозинофилдер мүлдем болған жоқ. Базофилдер санының 5-6 есеге және лимфоциттер санының артуы қалыпты жағдайдан асып кетті.

Үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарларда да жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің күрт төмендеуі байқалды. Атап айтсақ шеткі қанға жетілмеген полинуклеарлардың шығуы: миелоциттер 7 % дейін ($p<0,05$), метамиелоциттер 6 % дейін ($p<0,05$). Сегмент ядролы нейтрофилдер саны өсті, ал таяқша ядролы нейтрофилдер 5-6 есе өсті. Қалған гранулоцитті лейкоциттер мүлдем болған жоқ, ал аграулоцитті лейкоциттер саны 9% дейін, яғни 4-5 есеге төмендеді.

Аталған топтарда лейкоцитарлы формуланың солға қарай күрт жылжуы байқалды (кесте 2).

Сонымен, егеуқұйрықтар қанына жасалынған лейкограмма, қорғасын тұзымен уланған егеуқұйрықтар қаны мен мырыш тұзымен уланған егеуқұйрықтар қаны бір-біріне ұқсас екенін көрсетті. Нейтрофилез және лимфопения барысында лейкопения тіркелді. Нейтрофилдер токсикалық түйіршіктелген және ядросы гиперсегменттелгендігімен сипатталды.

Кадмий тұзымен уланған жануарларда лимфоцитоз, нейтропения барысында лейкопения байқалды. Лимфоциттер мөлшерінің 2,46 есеге артуы кадмий тұзымен уланған егеуқұйрықтарда болды, жетілмеген лимфоциттер мөлшері 1,5 есеге артты.

Ауыр металдар тұздарының РШК 75 есе арттырылған мөлшерінің әсерінен зерттелген жануарлардың психомоторлық реакцияларының бұзылуы, тәбеттерінің төмендеуі және физиологиялық белсенділігінің нашарлауы секілді өзгерістер байқалды.

Бақылау тобындағы және мырыш, қорғасын, кадмий, осы үш түздің қосылысының РШК 50 есе арттырылған мөлшерімен уланған егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттері мен лейкограммаларының көрсеткіштері

Улау түрлері	Лейкоциттер	Миелоциттер	Метамиелоциттер	Нейтрофилдер		Эозинофилдер	Базофилдер	Лимфоциттер	Моноциттер
				таяқша ядролы	сегмент ядролы				
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Мырыш тұзы	5266,6±20,4	105,32±6,6 2,1±0,04*	52,66±27,0 1,0±0,02*	789,9±8,6 15,2±2,1	2843,6±27,4 54,8±1,2	210,6±28,0 4,1±0,02*	315,96±6,0 6,0±0,2	684,6±9,1 13,2±0,9	263,3±7,8 5,2±0,3
Қорғасын тұзы	4960,2±31,0	198,4±7,8 4,1±0,02*	99,2±1,5 2,4±0,01*	496,1±4,6 10,3±1,0	2976,3±33,1 60,1±3,1	297,6±4,7 6,2±0,5	99,2±3,7 2,1±0,01**	496,4±2,1 10,0±0,5	297,6±3,8 6,3±0,8
Кадмий тұзы	3337,5±35,1	33,37±2,1 1,9±0,01**	66,74±1,6 2,3±0,01*	166,9±3,4 5,2±0,2	1535,0±21,4 46,2±1,8	0 0	200,2±8,1 6,1±0,3	1067,3±7,0 32,0±2,3	266,9±6,6 8,1±0,1
Мырыш, қорғасын, кадмий тұздары	3800,7±17,9	266,2±8,6 7,8±0,01**	228,0±1,8 6,5±0,2	570,0±5,2 15,3±0,3	2356,4±12,5 62,6±2,8	38,3±6,7 1,1±0,03*	0 0	342,2±2,1 9,0±0,2	0 0
Бақылау	11182,2±12,2	0 0	0 0	477,5±2,7 5,2±0,3	5692,96±72,0 62,0±0,1	376,5±5,2 4,1±0,03	165,3±6,3 1,8±0,1	2020,4±6,1 22,0±1,9	560,1±4,2 6,1±0,5

Ескерту – бөлімі – 1 мкл қандағы клеткалардың жалпы саны; алымы – клеткалардың салыстырмалы %-дық құрамы, алынған нәтижелердің статистикалық сенімділігі бақылаумен салыстырғанда *p < 0,05, **p < 0,01.

Мырыш сульфатымен уланған топтағы егеуқұйрықтарда дәрет бұзылысы, яғни іш өтуі, тері жабындыларының ластануы, жемге қызығушылығы төмендеген.

Қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтарда күтпеген гипербелсенділік және агрессивтілік, көздерінің жасаурауы, кейбіреулерінде конъюнктивальді қапшық пен тістің қызыл иегінің ісінуі байқалды. Жануарлардың организмдегісі қатты күйзеліске ұшырап, тері жабындыларының кейбір жерлерінде жергілікті түксізденді. Егеуқұйрықты сойып қарағанда патолого-анатомдық хаттамадан үзінді: тері асты май қабаты қанағаттанарлық дамыған, іші кепкен, іштің алдыңғы бөлігінде тығыздылық байқалады, құрсақ көп мөлшердегі сарғыш сұйықтыққа толы, ішкі мүшелер қанға толған, бүйректе, бауырда және көкбауырда ұлпалары некротизделген аймақтар бар, асқазаны мен ішектері үрілген, өкпесі эмфизематозды, ақшыл күлгін түстес, жүрегі қанға толған.

Кадмий хлоридімен уланған топтағы егеуқұйрықтардың барлығы дерлік толық қозғалыссыз, бір бүйірлерімен жатқандығы байқалды.

Үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарлар организмдегісіның физиологиялық жағдайларының ауыр формада бұзылуы байқалды. Егеуқұйрықтар тітіркендірулерге, жемге тіптен көңіл аударған жоқ, тері жабындылары өте лас, кейбір жерлерінде жергілікті түксіздену, көздерінің жасаурауы, конъюнктивальді қапшық пен тістің қызыл иегінің ісінуі, іш өтуімен сипаталды.

Қорғасын тұзымен және мырыш сульфатымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанына жасалынған анализдер бір-біріне ұқсас, қандағы жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштер 2-3 есеге төмендеп, жетілмеген гранулоцитарлық лейкоциттер қанға шығып, таяқшы және сегмент ядролы нейтрофилдер мөлшері 1,5-2 есе ал лимфоцитарлы көрсеткіштер 3-4 есе артты. Нейтрофилдердің ядролары гиперсегменттелген. Қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанындағы эритроциттер мен базофилдердің түйіршіктелгендігі байқалды. Кадмий тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанындағы жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштер де қалыптымен салыстырғанда 2-3 есеге төмендеп кетті. Нейтрофилдер көрсеткішінде айтарлықтай өзгерістер болған жоқ, тек сегмент ядролы нетрофилдер мөлшері 49%-ке күрт түсті, бірақ бұл қалыпты жағдайдан аспайды (кесте 3).

Бақылау тобындағы және мырыш, қорғасын, кадмий, осы үш тұздың қосылысының РШК 75 есе арттырылған мөлшерімен ұланған егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттері мен лейкограммаларының көрсеткіштері

Улау түрлері	Лейкоциттер	Миелоциттер	Мегамие-лоциттер	Нейтрофилдер		Эозино-филдер	Базофил-дер	Лимфоцит-тер	Моноцит-тер
				таяқша ядролы	сегмент ядролы				
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Мырыш тұзы	2660,2±51,3	159,6±7,0 1,0±0,9	106,4±2,1 4,0±0,7	452,2±9,7 17,5±2,1	1463,0±24,6 55,0±2,1	53,2±2,4 2,5±0,7	106,4±9,7 4,0±0,02*	319,2±8,1 12,1±0,7	0 0
Қорғасын тұзы	2700,6±31,2	135,2±2,7 5,2±0,9	108,2±7,8 4,2±0,2	351,7±3,2 13,2±0,9	1647,0±51,7 61,2±8,1	54,0±0,1 2,0±0,01**	0 0	324,1±2,4 12,2±0,3	81,2±7,9 3,1±0,01**
Кадмий тұзы	2540,2±36,8	0 0	25,4±2,8 1,3±0,8	101,6±2,1 4,1±0,7	1244,6±41,3 49,0±9,1	0 0	0 0	1168,1±13,0 46,1±2,5	0 0
Мырыш, қорғасын, кадмий тұздары	1130,8±26,9	67,8±5,6 6,3±0,4	67,8±5,1 6,9±0,1	169,5±6,2 15,0±1,2	723,2±5,6 64,0±2,9	22,6±0,7 2,0±0,01**	0 0	79,1±2,7 7,1±0,8	0 0
Бақылау	9182,2±12,2	0 0	0 0	477,5±2,7 5,2±0,03*	5692,96±72,0 62,0±0,1	376,5±5,2 4,1±0,03	165,3±6,3 1,8±0,1	2020,4±6,1 22,0±1,9	560,1±43,0 6,1±0,5

Ескерту – бөлімі – 1 мкл қандағы клеткалардың жалпы саны; алымы – клеткалардың салыстырмалы %-дық құрамы, алынған нәтижелердің статистикалық сенімділігі бақылаумен салыстырғанда *p < 0,05, **p < 0,01.

Бір қызығы, лимфоциттер көрсеткіші 46%-ке, яғни қалыптан 2–2,5 есеге артты. Үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарларда жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің 5–6 есеге күрт төмендеуі байқалды. Лимфоциттер, эозинофилдер $2,0 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), моноциттер және базофилдер мүлдем болған жоқ. Қорғасын тұзымен және мырыш тұзымен уланған топтағы секілді перифериялық қанға жетілмеген полинуклеарлардың шығуы, таяқша нейтрофилдердің және сегмент ядролы нейтрофилдер мөлшерінің процентті көрсеткіштерінің артуы мұнда да байқалды.

Біздің зерттеуіміз жануарлар салмағына 375 мг/л дозадағы мырыш тұзы нейтрофилез және лимфопения негізінде лейкопения туындайтынын көрсетті.

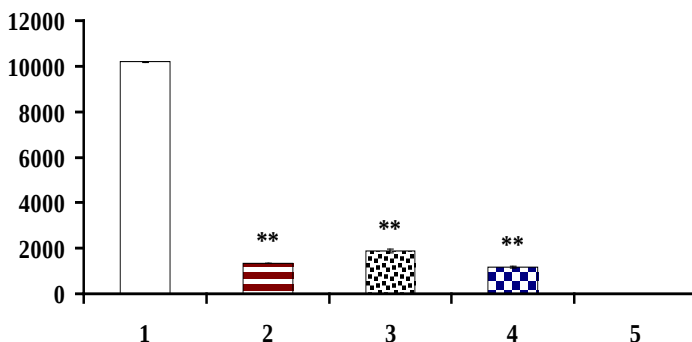
Мырыш пен қорғасын тұзымен уландыру барысында егеуқұйрықтардың қанындағы лимфоциттердің сандық қатынасына жасалынған анализ лимфоциттер мөлшерінің төмендеуін көрсетті.

Нейтрофилдер токсикалық түйіршіктелген және ядросы гиперсегменттелгендігімен сипатталды.

Жануарлардың ауыр металдар тұздарының РШК 100 есе арттырылған мөлшерімен уландырғанда, бұл кездегі егеуқұйрықтардың жағдайының алдыңғы топтағы уландырылғандарына қарағанда өте нашар болды. Үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарлар, уландырудың 5-6 күндері өле бастады. Жануарлар организмдегі қатты күйзеліске ұшырап, тері жабындыларының кейбір жерлерінде жергілікті түксіздену, көздерінің жасаурауы, конъюнктивальді қапшық пен тістің қызыл иегінің ісінуі, тіптен кейбіреулерінде қанауы байқалды. Мысалы, егеуқұйрықты паталого-анатомдық хаттамадан үзінді: тері асты май қабаты қанағаттанарлық дамыған, іштің алдыңғы бөлігінде тығыздылық байқалады, құрсақ көп мөлшердегі сарғыш сұйықтыққа толы, ішкі мүшелер қанға толған, бүйректе, бауырда және көкбауырда ұлпалары некротизделген аймақтар бар, асқазаны мен ішектері үрілген, өкпесі эмфизематозды, ақшыл күлгін түстес, жүрегі қанға толған.

Қорғасын тұзымен және мырыш сульфатымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанына жасалынған анализдер бір-біріне ұқсас. Қандағы жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштер қалып-

тымен салыстырғанда 3-4 есеге төмендеп (сурет 7), таяқшы және сегментті ядролы нейтрофилдер мөлшері артқан, жетілмеген гранулоциттердің біршама мөлшері қанға шығып және лимфоцитарлы көрсеткіштері күрт төмендеген. Нейтрофилдердің ядролары гиперсегменттелген. Сондай-ақ, қорғасын тұзымен уланған топтағылардың барлығында қанның эритроциттері базофилді түйіршіктелген. Ал, кадмий тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанында да лейкоцитарлық көрсеткіштер 3-4 есеге төмендеп, жануарларда лейкопения аясында лимфоцитарлы көрсеткіштер 2-3 есеге артып кеткен. Айта кететін жайт РШК 75-100 есе арттырылған мөлшермен уландырылған жануарлардың барлығы дерлік өліп қалды. Ары қарай, шектелген зиянсыз концентрациядан 100 есе арттырылған мөлшермен уландырылған жануарлар қанындағы лимфоцитарлы қатынасты анықтау үшін анализ жасалынды. Нәтижесінде қорғасын тұзымен және мырыш тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтар қанындағы лимфоциттер көрсеткішінің төмендеуі байқалды. Кадмий хлоридімен уланған топтағылардан өзгелерінде белсенді лимфоциттер мөлшерінің проценттік қатынасы өзгерген жоқ. Ал, кадмий хлоридімен уланған топтағыларда белсенді лимфоциттер мөлшері 1,5 есеге артты.



Ординат өсі: 1 мкл. қандағы жалпы лейкоциттердің саны, абсцисс өсі: жануарлар тобы; 1-калыпты, 2 – Zn, 3 – Pb, 4 – Cd, 5 – Zn +Pb +Cd; ** ($p<0,01$).

7 сурет – Қалыпты және улаған РШК 100 жағдайдағы егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттер санының көрсеткіштері

Қорғасын тұзымен, мырыш сульфатымен және үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарлардың қанындағы лимфатикалық клеткалардың көрсеткіші бір-біріне ұқсас, яғни жоспарлы төмендеуі 10^6 – нен $(1,4 \pm 0,07)$ 1 мкл-да 10^6 – не $(1,9 \pm 0,1)$ дейін. Кадмий тұзымен уланған топтағыларға жасалған анализ лимфатикалық көрсеткіштердің жедел өсуін, яғни бақылаудың 28-ші күнінде қалыптан 2,5 есе артуын көрсетті. Қорғасын тұзымен және мырыш тұзымен уланған топтағы жануарлардың қанындағы нейтрофилді клеткалардың көрсеткіші бір-біріне ұқсас. Бақылаудың 12-ші күнінде нейтрофилді клеткалардың көрсеткіші бақылаумен салыстырғанда 1,5 есе артып кетті (кесте 4).

Кадмий тұзымен және үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарларда байқалды: нейтрофилдің саны төмендей бастады, бақылаудың 28-ші күнінде аталған көрсеткіш кадмийтұзымен уландырғандарда бақылау тобымен салыстырғанда 1,7 есе, ал үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уландырғандарда 3,8 есеге түсіп кетті.

Қорғасын тұзымен, мырыш сульфатымен және үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарлардың қанындағы лимфатикалық клеткалардың көрсеткіші бір-біріне ұқсас, яғни жоспарлы төмендеуі 10^6 – нен $(1,4 \pm 0,07)$ 1 мкл-да 10^6 – не $(1,9 \pm 0,1)$ дейін.

Кадмий хлоридімен уланған топтағыларға жасалған анализ лимфатикалық көрсеткіштердің жедел өсуін, яғни бақылаудың 28-ші күнінде қалыпты жағдайдан 2,5 есе артуын көрсетті.

Қорғасын тұзымен және мырыш сульфатымен уланған топтағы жануарлардың қанындағы нейтрофилді клеткалардың көрсеткіші бір-біріне ұқсас. Бақылаудың 12-ші күнінде нейтрофилді клеткалардың көрсеткіші қалыптымен салыстырғанда 1,5 есе артып кетті.

Қанның антагонистикалық көрсеткіші кадмий тұзымен және үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарларда байқалды: нейтрофилдің саны төмендей бастады, бақылаудың 28-ші күнінде аталған көрсеткіш кадмий тұзымен уландырғандарда қалыпты жағдаймен салыстырғанда 1,7 есе, ал үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уландырғандарда 3,8 есеге түсіп кетті.

Улау түрлері	Лейко- циттер	Миело- циттер	Мета- мило- циттер	Нейтрофилдер		Эозино- филдер	Базофил- дер	Лимфо- циттер	Моно- циттер
				таяқша ядролы	сегмент ядролы				
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Мырыш тұзы	1350,6± 3,6	81,8±2,4 6,1±0,8	67,5±1,7 5,4±0,4	243,3±3,3 18,2±2,2	769,5±2,2 57,1±2,7	27,6±2,1 2,0±0,01*	13,5±0,4 1,3±0,2	148,5±1,2 11,0±0,9	0 0
Қорғасын тұзы	1900,0± 85,2	95,7±0,2 5,3±0,2	76,0±2,7 7,0±0,1	304,0±2,4 16,1±0,1	1159,7±3,2 61,9±0,6	38,3±0,5 2,0±0,1	19,5±0,3 1,8±0,2	209,5±1,2 11,0±0,9	0 0
Кадмий тұзы	1175,1± 25,7	35,25±2,2 3,3±0,6	11,75±2,1 1,0±0,1	11,75±2,4 1,0±0,02*	470,7±3,2 40,5±1,9	11,7±1,1 1,1±0,1	0 0	634,5±2,2 54,1±6,5	0 0
Мырыш, қорғасын, кадмий тұздары	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Бақылау	9182,2± 12,2	0 0	0 0	477,5±2,7 5,2±0,3	5692,96±7,2 62,0±0,01	376,5±5,2 4,1±0,01	165,3±6,3 1,8±0,1	2025,0±6,2 22,0±1,9	560,1±4,2 6,1±0,5

Ескерту – бөлімі – 1 мкл қандағы клеткалардың жалпы саны; алымы – клеткалардың салыстырмалы %-дық құрамы; алынған нәтижелердің статистикалық сенімділігі бақылаумен салыстырғанда *p < 0,05.

Қорыта келсек, егеуқұйрықтар қанына жасалынған лейкограмма, қорғасын тұзымен уланған егеуқұйрықтар қаны мен мырыш сульфатымен уланған егеуқұйрықтар қанында нейтрофилез және лимфопения барысында лейкопения тіркелді. Нейтрофилдер токсикалық түйіршіктелген және ядросы гиперсегменттелгендігімен сипатталды.

Кадмий хлоридімен уланған жануарларда лимфоцитоз, нейтропения барысында лейкопения байқалды. Лимфоциттер мөлшерінің 2,46 есеге артуы кадмий тұзымен уланған егеуқұйрықтарда болды, жетілмеген лимфоциттер мөлшері 1,5 есеге артты. РШК 100-есе арттырылған мөлшерде үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уландыруда жануарлар организмдегісінде қатты улану белгілері байқалып, нәтижесінде бәрі бірден өте тез, бақылаудың 5–6 күндерінде өле бастады. Бірақ, РШК 75–100 есе арттырылған үш ауыр металдар тұздарымен уландырылған жануарлардың барлығының да өлгенін атап айту керек. 75 есе арттырылған қорғасын тұзы мен мырыш тұзының РШК-сы егеуқұйрықтардың қанының лимфопения және нейтрофелез барысында лейкопенияға алып келеді. Ал кадмий хлоридімен уланғаннан кейін лимфоцитоз және нейтропения барысында лейкопенияға ұшырайды. 100 есе арттырылған РШК-сы жоғарғы деңгейдегі өлімге әкелді, әсіресе үштұздың қосындысымен уланған жағдайда.

Зерттеу нәтижелеріміз көрсеткендей, ауыр металдар тұздарымен улану кезінде қан клеткаларының зақымдануы және жануарлар организмінде иммунитеттің төмендегені байқалады. Соның нәтижесінде жануарлар организмінде әртүрлі өзгерістер туындайды.

Сонымен, мырыш, қорғасын және кадмий иондарының РШК 25, 50, 75, 100 есе арттырылған мөлшерінің егеуқұйрықтардың иммундық жүйесінің сандық көрсеткіштеріне әсерін зерттеуде өткір уландыруда егеуқұйрықтар организмдегі ауыр метал тұздарының иммунодепрессивті әсері туралы мәліметтер алынды.

3.2 Мырыш, қорғасын, кадмий және осы үштұздың қосындысының рұқсатты шектеулі концентрациясынан (РШК) 50-есе арттырылған мөлшерінің 20 күндік әсерінен кейін 60 күн қадағалудағы жалпы лейкоциттердегі өзгерістерді анықтау

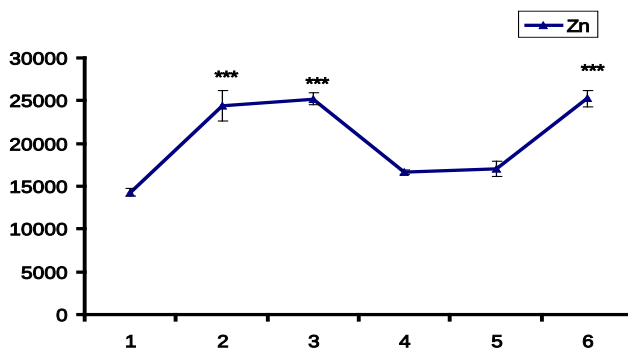
Бұл зерттеу бөлімімізде, егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттер санындағы көрсеткіштерінің өзгерістеріне нақты нәтиже алу егеуқұйрықтарды ұзақ уақыт, яғни 20 күн ауыр металл тұздарымен уландырып 60 күн қадағаланды.

Сондағы егеуқұйрықтардың лейкограммасындағы көрсеткіштердің өзгерістерін келесі тақырыпта қарастырдық. Жануарлардың тәбеттері қалыпты, тері жабындылары тегіс, көз конъюнктивасы таза және де барлық инстинкттері сақталған. Мырыш тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтарда дәрет бұзылысы, яғни іш өтуі, тері жабындыларының ластануы, жемге қызығушылықтың төмендеуі байқалды. Қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтарда күтпеген гипербелсенділік және агрессивтілік, көздерінің жасаурауы, кейбіреулерінде конъюнктивальді қапшық пен тістің қызыл иегінің ісінуі байқалды. Жануарлардың организмде қатты күйзеліске ұшырап, тері жабындыларының кейбір жерлерінде жергілікті түксіздену, көздерінің жасаурауы, конъюнктивальді қапшық пен тістің қызыл иегінің ісінуі, тіптен кейбіреулерінде қанауы байқалды. Егеуқұйрықты сойып қараған патолого-анатомдық хаттамадан үзінді: тері асты май қабаты қанағаттанарлық дамыған, іші кепкен, іштің алдыңғы бөлігінде тығыздылық байқалады, құрсағы көп мөлшердегі сарғыш сұйықтыққа толы, ішкі мүшелер қанға толған, бүйректе, бауырда және көкбауырда ұлпалары некротизделген аймақтар бар, асқазаны мен ішектері үрілген, өкпесі эмфизематозды, ақшыл күлгін түстес, жүрегі қанға толған.

Кадмий тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың барлығы дерлік толық қозғалыссыз, бір бүйірлерімен жатқандығы байқалды. Үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарлар организмдегісіның физиологиялық жағдайларының ауыр формада бұзылуы байқалды. Егеуқұйрықтар жемге тіптен көңіл аударған жоқ, тері жабындылары өте лас, кейбір жерлерінде жергілікті түксіздену, көздерінің жасаурауы, конъюнктивальді қапшық пен тістің қызыл иегінің ісінуі, іш өтуі байқалды.

Мырыш тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанына жасалынған анализ жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің қалыпты жағдайдағы 14287,5 кл/мкл көрсеткіштермен салыстырғанда 24412,5 кл/мкл дейін 2 есе өсті ($p<0,001$). 3-ші күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда 25200 кл/мкл ($p<0,001$) болды. Ал, 10-30-шы күндері қалыпты жағдайдағы көрсеткіштерге жақын яғни 16650 кл/мкл көрсетті. 60-шы күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда күрт жоғарлап 25275 кл/мкл дейін жетті ($p<0,001$), (сурет 8). 21337,5 кл/мкл өсті ($p<0,001$), 30-шы күні 31650 кл/мкл өсті ($p<0,001$), 60-шы күні қалыптымен салыстырғанда лейкоциттер саны 10987,5 кл/мкл төмендеді, яғни лейкопенияны тудырды ($p<0,001$).

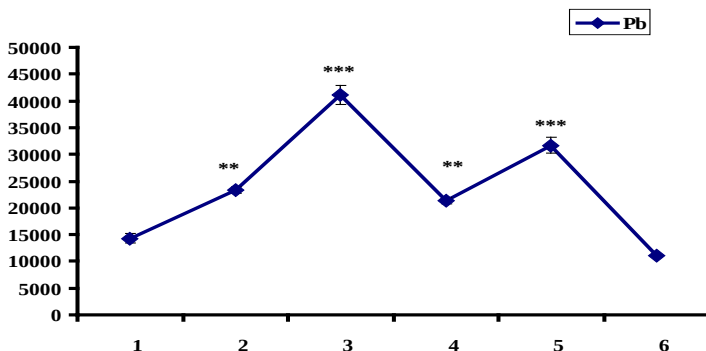
Қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтарға жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштері, қалыпты жағдайдағы көрсеткіштері 14325 кл/мкл болса, уланғаннан кейін айтарлықтай 23287,5 кл/мкл жоғары лейкоцитоздық көрсеткіштерді көрсетті ($p<0,01$). Ал 3-ші күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда 41175 кл/мкл дейін көтерілді ($p<0,001$).



Ординат өсі: 1 мкл. қандағы жалпы лейкоциттердің саны, абсцисс өсі: қадағаланған күндер; 1-қалыпты, 2-Zn, 3- 3 күн, 4-10 күн, 5-30 күн, 6-60 күн: ***($p<0,001$).

8 сурет – Егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттерінің қалыпты және 20 күн мырыш сульфатымен уланғаннан кейінгі құнаралық көрсеткіштері

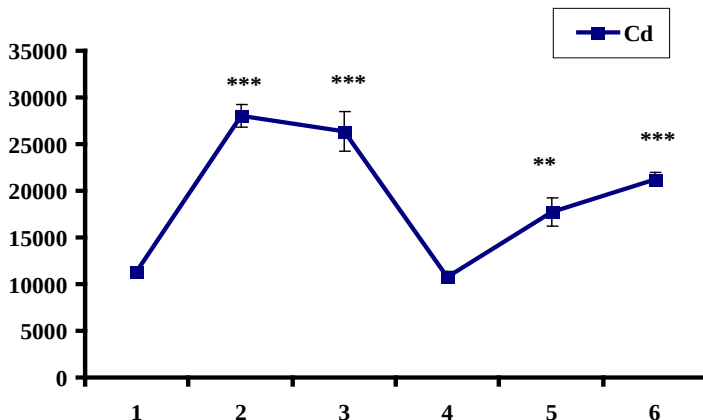
10-шы күні 21337,5 кл/мкл өсті ($p < 0,01$), 30-шы күні 31650 кл/мкл өсті ($p < 0,001$), 60-шы күні қалыптымен салыстырғанда лейкоциттер саны 10987,5 кл/мкл төмендеді, яғни лейкопенияны тудырды (сурет 9).



Ординат өсі: 1 мкл. қандағы жалпы лейкоциттердің саны, абсцисс өсі: қадағаланған күндер; 1-қалыпты, 2-Pb, 3- 3 күн, 4-10 күн, 5-30 күн, 6-60 күн: ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$).

9 сурет – Егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттерінің қалыпты және 20 күн қорғасын ацетатымен уланғаннан кейінгі күнаралық көрсеткіштері

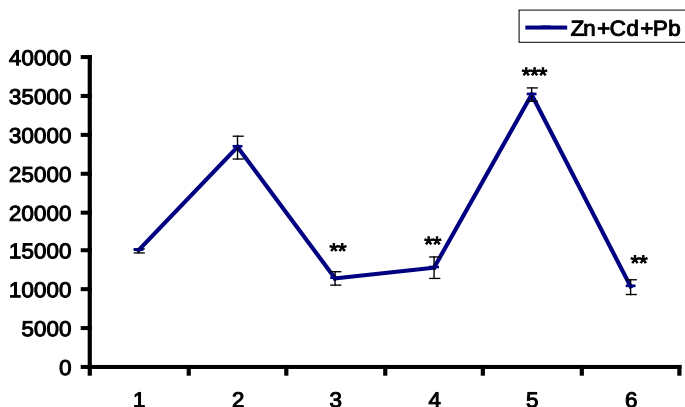
Қалыпты жағдайда 11362,5 кл/мкл болса, кадмий тұзымен уланғанан кейін 1-3 күндері егеуқұйрықтар қанындағы жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің саны 28012,5 кл/мкл дейін өсті ($p < 0,001$), 30-шы күндері қалыпты жағдаймен салыстырғанда қайта көтерілді 17762,5 кл/мкл ($p < 0,01$), 60-шы күні 21262,5 кл/мкл дейін жоғарлады лейкоцитозды көрсетті ($p < 0,001$). (сурет 10).



Ординат өсі: 1 мкл. қандағы жалпы лейкоциттердің саны, абсцисс өсі: қадағаланған күндер; 1-қалыпты, 2- Cd, 3- 3 күн, 4-10 күн, 5-30 күн, 6-60 күн: ** ($p<0,01$), ***($p<0,001$).

10 сурет – Егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттерінің қалыпты және 20 күн кадмий хлоридімен уланғаннан кейінгі құнарлық көрсеткіштері

Мырыш, қорғасын, кадмий және осы үш тұздың қосындысымен уланған топтағы жануарларда жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштері қалыпты жағдайда 15037,5 кл/мкл уланғаннан кейін күрт жоғарлап 28312,5 кл/мкл болса, ал 3-10-шы күндері жалпы лейкоциттердің көрсеткіштері қалыпты жағдайдағы көрсеткіштерге жақын 12787,5 кл/мкл ($p<0,01$) болды, 30 күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда қайта 15137,5 кл/мкл ($p<0,001$) өсті, 60-шы күні лейкоциттер саны 10312,5 кл/мкл т ($p<0,01$) төмендеді. Төмендегі суретте көрсетілген (сурет 11).



Ординат өсі: 1 мкл. қандағы жалпы лейкоциттердің саны, абсцисс өсі: қадағаланған күндер; 1-қалыпты, 2- Zn+Pb+Cd, 3- 3 күн, 4-10 күн, 5-30 күн, 6-60 күн: ** ($p<0,01$), ***($p<0,001$).

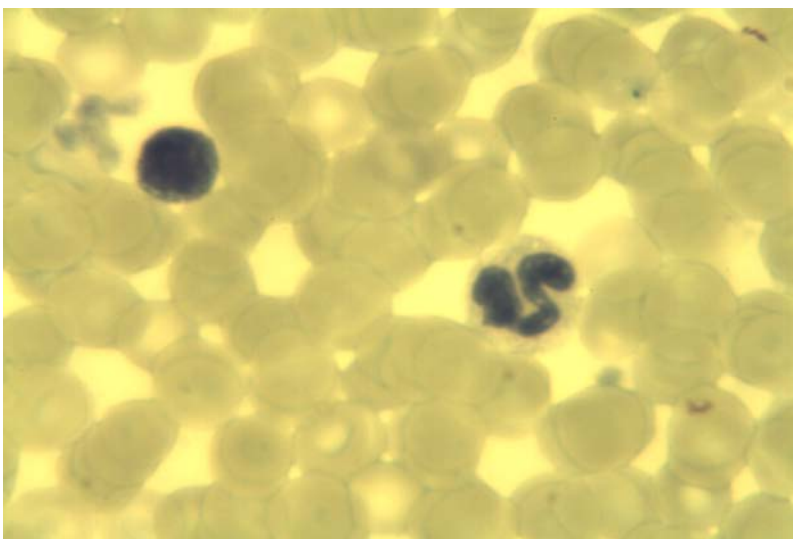
11 сурет – Егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттерінің қалыпты және 20 күн үштұздың қосындысымен уланғаннан кейінгі күнаралық көрсеткіштері

Сонымен, зерттеу жұмысымыздың нәтижелері көрсеткендей, мырыш, кадмий тұздарымен уланған егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттерінің күнаралық көрсеткіштерінде патологиялық лейкоцитоз пайда болады. Қорғасынмен уланған егеуқұйрықтар бірінші күндері лейкоцитозды көрсетсе, ал 60 күні жалпы лейкоциттердің көрсеткіші 3 есе төмендеп кетті. Үштұздың қосылысымен уланған егеуқұйрықтардың лейкоциттері аз уақыт ішінде лейкоцитозды тудырса, 60 күні шегіне жетіп лейкопения тудырды. Алынған мәліметтердің нәтижелерінен байқағанымыз ауыр металл қосындысымен уланған жануарлар организмінде лейкопения туындағанын, қанның лейкоцитарлық көрсеткіштерінен көруге болатындығы анықталды.

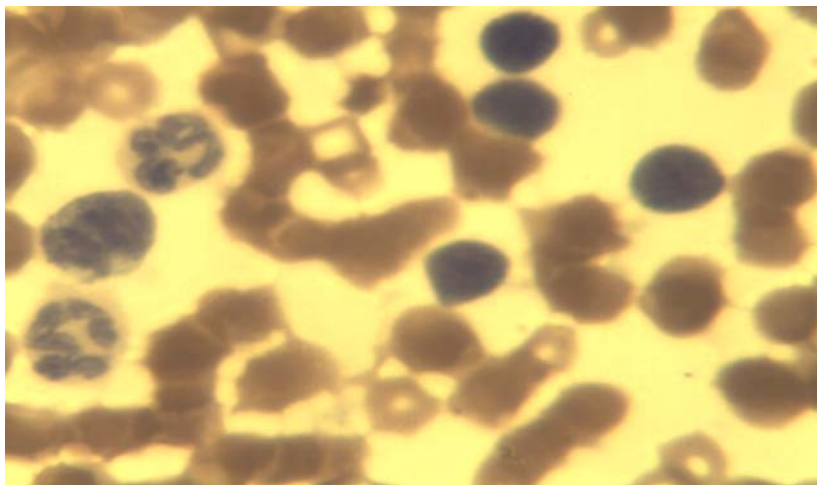
3.3 Шеткі қанының лейкограммасына екі айлық мерзімнен кейінгі мырыш, қорғасын, кадмий және осы тұздарының қосылысының рұқсатты шектеулі концентрациясынан (РШК) 50-есе арттырылған мөлшерінің әсері

Егеуқұйрықтар қанының лейкограммасының қалыпты жағдайда және қорғасын ацетаты, мырыш сульфаты, кадмий хлориды және осы үш тұздың қоспасымен уландырғаннан кейін 60 күн қадағаланып зерттелді.

Біздің зерттеуімізде қалыпты жағдаймен салыстырғанда мырыш тұзымен уланған жануарлар лейкограммасында нейтрофилез және лимфопения негізінде лейкопения туындайтынын көрсетті (сурет 12, 13).



12 сурет – Қалыпты жағдайдағы егеуқұйрықтардың қан клеткаларындағы сегмент ядролы нейтрофилдің және лимфоциттің көрінісі

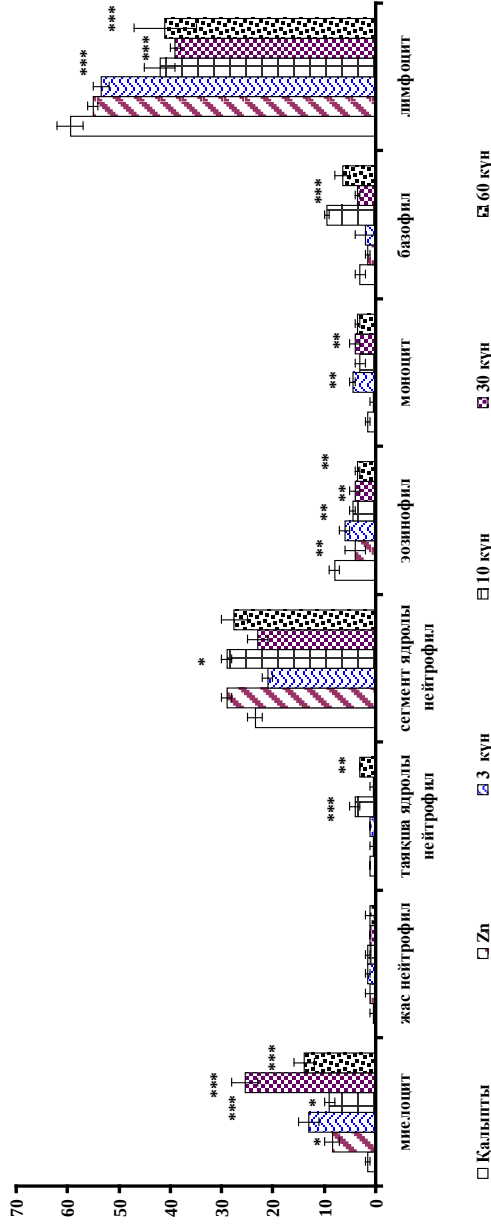


13 сурет – Мырыш тұзымен уланғаннан кейінгі егеуқұйрықтардың қанындағы сегмент ядролы нейтрофилдің және лимфоциттердің көбейген көріністері

Қалыпты жағдайда миелоцит 1,5% болса, мырыш тұзымен уланғаннан кейін миелоциттердің 9%-ті ($p < 0,05$) өсті, ал 3-ші күні миелоциттер 12%-ке жоғарлады ($p < 0,001$), 10-шы күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда миелоцит санының 9% қайта төмендеген ($p < 0,05$). Ал, 30-шы күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда миелоциттердің 25%-ке дейін өскен ($p < 0,001$), 60-шы күні миелоциттер 15%-ке жоғарлады ($p < 0,001$). Сегмент ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайда 23,5% болса, уланғаннан кейін сегмент ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайымен салыстырғанда 28%-ға өсті, сегмент ядролы нейтрофилдер 10-шы күні 30% болса ($p < 0,05$), ал 60-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдері айтарлықтай өзгеріс көрсеткен жоқ. Сегмент ядролы нейтрофилдердің ядролары бірнешеге бөлінгені көрсетілген. Сонымен, қалыпты жағдайда таяқша ядролы нейтрофилдер 1,5% болса, уланғаннан кейін 10 күні таяқша ядролы нейтрофилдер 0,5% төмендеген ($p < 0,001$). Сондай-ақ, эозинofilдер қалыпты жағдайда 8% болса, уланғаннан кейін 3-60-шы күнге дейін 0,8%-ке дейін төмендегені байқалды ($p < 0,01$), базофилдер қалыпты жағдайда 3% болса, ал 3-60-шы күнге дейін 9,5% жоғарлаған,

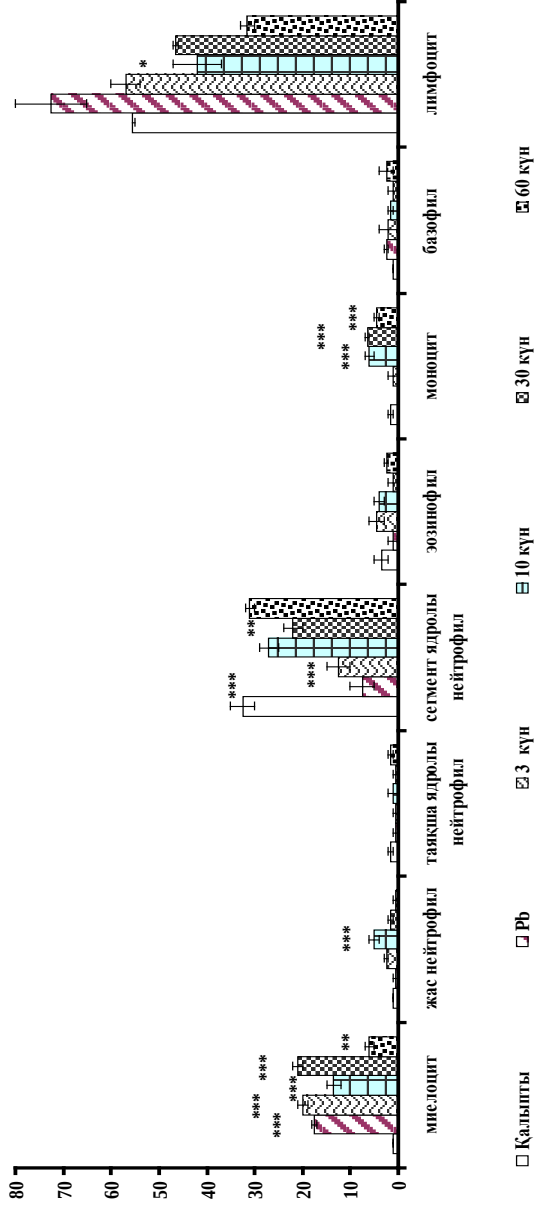
моноциттерде қалыпты жағдайда 1,5% уланғаннан кейін 30 күні 4% жоғарлаған ($p<0,01$). Ал, лимфоцитарлы көрсеткіші қалыпты жағдайда 59,5%, 30-60-шы күндері қалыпты жағдаймен салыстырғанда екі есе төмендеді 40% ($p<0,001$), (сурет 14).

Қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтар лейкограммаларындағы өзгерістерінде, мұнда қалыпты жағдайындағы егеуқұйрықтардың лейкограммасымен салыстырғанда, қалыпты жағдайда 1% болса, қорғасын тұзымен уланғаннан кейін миелоциттердің саны 18%-ды көрсетті ($p<0,001$). 3-ші күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда миелоциттер 20%-ға жоғарлады ($p<0,001$). Ал, 30-шы күні миелоциттердің 20%-ке дейін өскен ($p<0,001$), 60-шы күні миелоциттер 5%-ға төмендеген ($p<0,01$). Сегмент ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайда 32,5% уланғаннан кейін салыстырсақ 9%-ке күрт төмендегені байқалды ($p<0,001$), 3-ші күні сегмент ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайымен салыстырғанда 10%-ға төмендеген, нейтрофелезді көрсетті ($p<0,001$). 10-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 25% болды, аса өзгеріс көрсеткен жоқ ($p<0,01$). 60-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдері 30%-ті қалыпты жағдайындағы көрсеткіштерді көрсетті. Сондай-ақ, жас нейтрофилдерде қалыпты жағдайда 1%, қалыпты жағдайда таяқша ядролы нейтрофилдер 1,5%, эозинофилдер 3%, базофилдер 1%, уланғаннан кейін 3-60-шы күнге дейін таяқша нейтрофилдер, эозинофилдер мен базофилдердің 2-5%-ға дейін өскен қалыпты жағдаймен салыстырғанда, қалыпты жағдайда моноциттер 1,5%, уланғаннан кейін моноциттердің көрсеткіштер 10-60-шы күндері 2-5% өскен ($p<0,001$). Лимфоцитарлы көрсеткіші қалыпты жағдайда 55,5%, уланғаннан кейін 80% дейін жоғарлады, 3-ші күні қалыпты жағдайдағы көрсеткіштерді көрсетті 55%. 10 күндері 42%-ға төмендеді ($p<0,05$) (сурет 15).



Ординат өсі: клетка санының %-дық көрсеткіші, абсцисс өсі: қан клеткалары: *($p < 0,05$), **($p < 0,01$), ***($p < 0,001$).

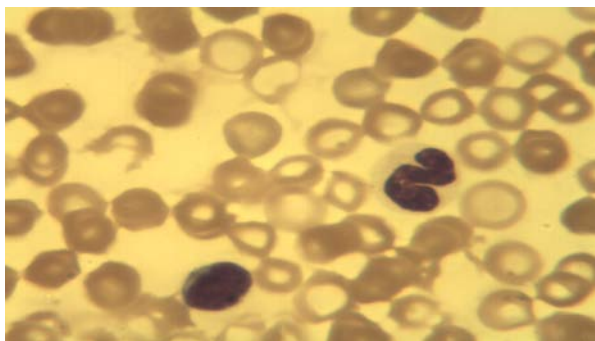
14 сурет – Егеуқұйрықтардың қалыпты және мырыш тұзымен 20 күн уланғаннан кейінгі лейкограммасының құнаралық көрсеткіштері



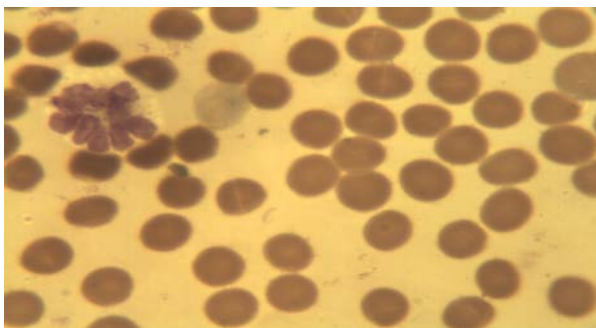
Ординат өсі: клетка санының %-дық көрсеткіші, абсцисс өсі: қан клеткалары: *($p < 0,05$), **($p < 0,01$), ***($p < 0,001$)).

15 сурет – Егеуқұйрықтардың қалыпты және қорғасын тұздымен 20 күн ұланғанның кейінгі лейкограммасының құнарлық көрсеткіштері

Қорғасын ацетатымен уланған егеуқұйрықтардың 10-шы күні перифериялық қанының жалпы сипатына қарасақ нейтрофилез және лимфопения негізінде ауыр лейкопения болғаны анық. Қорғасын ацетатымен уланған егеуқұйрықтардың 60-шы күні лейкограмма көрсеткіштері қалыпты жағдайдағы лейкограмма көрсеткіштерімен салыстарғанда 3 есе төмендеп кетті яғни шегіне жетіп иммунодепрессияға ұшарағаны байқалды. Қалыпты жағдаймен салыстырсақ уланғаннан кейінгі сегмент ядролы нейтрофилдердің ядролары бірнешеге бөлінгені көрсетілген (сурет 16, 17).

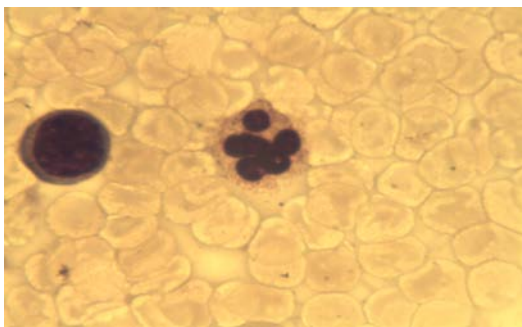


16 сурет – Қалыпты жағдайдағы егеуқұйрықтардың қанындағы сегмент ядролы нейтрофилдің және лимфоциттің көрінісі

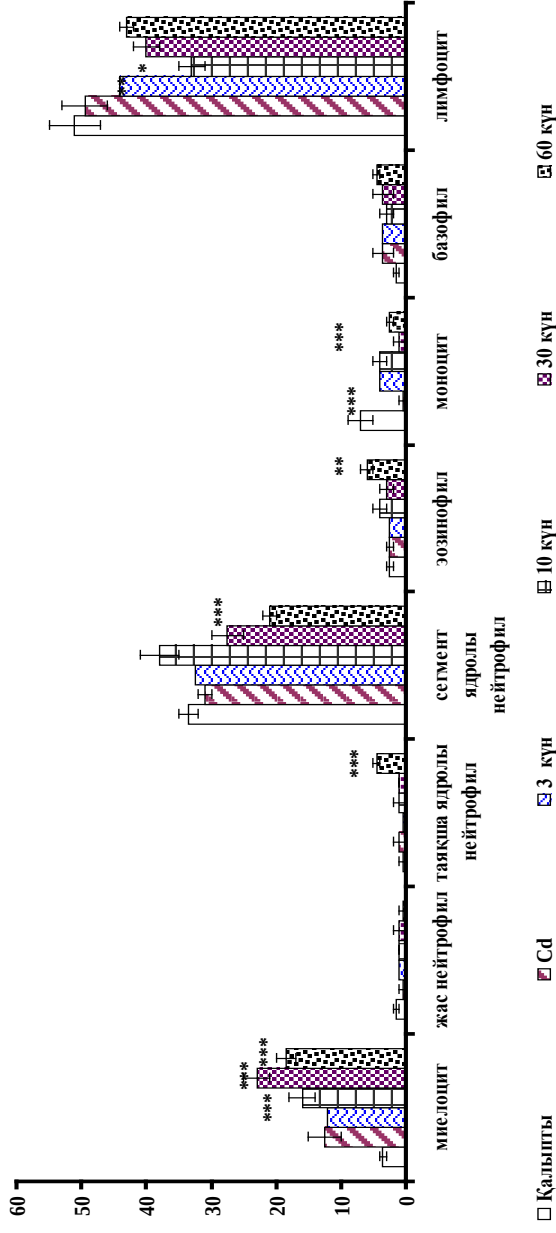


17 сурет – Қорғасын тұзымен уланғаннан кейінгі егеуқұйрықтардың қанындағы сегмент ядролы нейтрофилдің бірнеше бөлікке бөлінген яғни гиперсегменттелген көрінісі

Кадмий хлоридімен уланған топтағы егеуқұйрықтар қалыпты жағдайындағы егеуқұйрықтардың лейкограммасымен салыстырғанда, қалыпты жағдайда миелоциттер саны 3,5% уланғаннан кейін 1-10-ші күндері миелоциттердің пайда болып 12%-ға ($p<0,001$) өсті. Ал, 30 күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда миелоциттердің 22%-ке дейін жоғарлады ($P<0,001$), 60-шы күні миелоциттер 17%-ға төмендеген ($p<0,001$), қалпыты жағдайдағы сегмент ядролы нейтрофилдер 33,5%, уланғаннан кейін 28%-ға төмендеді. 10-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 30% қалыпты жағдайдағы көрсеткіштермен салыстырғанда қатты өзгеріс көрсеткен жоқ, 30-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 35%-ды көрсетті, 60-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 18%-ға ($p<0,001$), қалыпты жағдайындағы көрсеткіштермен салыстырғанда төмендеген, жетілмеген нейтрофилдердің перифериялық қанға шығуы байқалды. Ал, таяқша ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайда 0,5%, уланғаннан кейін 3-60 күнге дейін қатты өзгеріс көрсеткен жоқ, эозинофилдер қалыпты жағдайда 2,5%, уланғаннан кейін 30-шы күнге дейін эозинофилдер қатты өзгеріс көрсеткен жоқ, 60-шы күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда 6%-ға өскен ($p<0,01$), базофилдер қалыпты жағдайда 1,5% уланғаннан кейін біршама өскен 3,5%-ке, қалыпты жағдайда моноциттердің көрсеткіштері 7%, 3-60-шы күнге дейін қалыпты жағдаймен салыстырғанда 2-6% төмендеген ($p<0,001$). Кадмий тұзымен уланғаннан кейін мұнда сегмент ядролы нейтрофилдер екі есе бірнеше бөліктерге бөлінгені байқалды (сурет 18, 19).



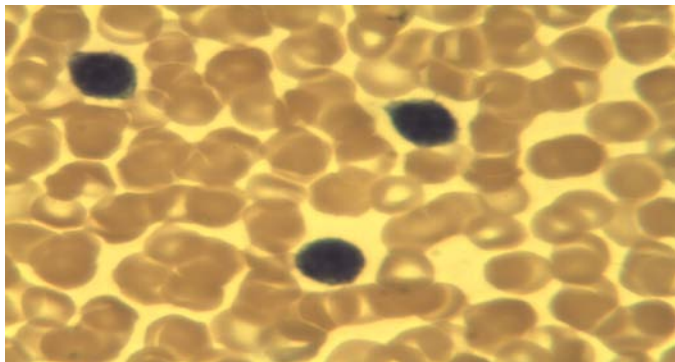
18 сурет – Кадмий тұзымен уланғаннан кейінгі егеуқұйрықтардың қанындағы сегмент ядролы нейтрофилдің бірнеше бөлікке бөлінген яғни гиперсегменттелген көрінісі



Ординат өсі: клетка санының % -дық көрсеткіші, абсцисс өсі: кан клеткалары: *($p<0,05$), **($p<0,01$), ***($p<0,001$).

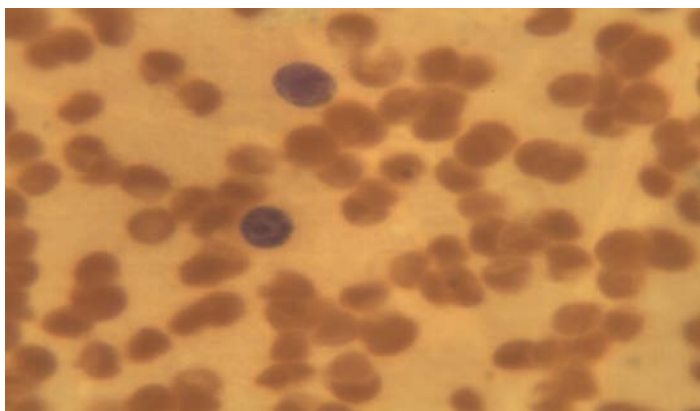
19 сурет – Егеуқұйрықтардың қалыпты және қадмий тұзымен 20 күн уланғаннан кейінгі лейкограммасының құнаралық көрсеткіштері

Ал, лимфоцитарлы көрсеткіші қалыпты жағдайда 51%) (сурет 20), уланғаннан кейін төмендей бастады 3-ші күні 50%-ға төмендеді қалыпты жағдаймен салыстырғанда ($p<0,01$), 10-шы күндері 30%-ға дейін төмендеген ($p<0,05$).



20 сурет – Қалыпты жағдайдағы егеуқұйрықтардың қанындағы лимфоциттердің көрінісі

30-60-шы күндері қайта лимфоциттер саны жоғарлады, бірақта қалыпты жағдайындағы көрсеткіштермен салыстырғанда төменгі көрсеткішті 38% көрсетті (сурет 21).



21 сурет – Кадмий тұзымен уланғаннан кейінгі егеуқұйрықтардың қанындағы лимфоциттердің көрінісі

Мырыш, қорғасын, кадмий осы үш тұздың қосылысымен уланған топтағы егеуқұйрықтар қалыпты жағдайдағы егеуқұйрықтардың лейкограммасымен салыстырғанда, қалыпты жағдайда миелоциттер 0,5% уланғаннан кейін миелоциттер саны 30%-ға дейін жоғарлады ($p<0,001$), шеткі қанға шыққаны байқалды (сурет 22). 60-шы күні қалыптымен салыстырғанда миелоциттер 15%-ға өсті ($p<0,001$) (сурет 23), қалыпты жағдайда сегмент ядролы нейтрофилдер 23,5%, уланғаннан кейін 30%-ке қалыпты жағдайдағы көрсеткіштермен салыстырғанда жоғарлаған ($p<0,01$), 3 күні сегмент ядролы нейтрофил 20%-ға төмендеген ($p<0,05$), нейтрофелезді көрсетті, 30-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 30%-ды көрсетті. 60-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 28%-ға өсті. Сегмент ядролы нейтрофилдер уланғаннан кейін қалыпты жағдайындағы көрсеткіштермен салыстырғанда төмендеген, жетілмеген нейтрофилдердің перифериялық қанға шығуы байқалды (сурет 24).

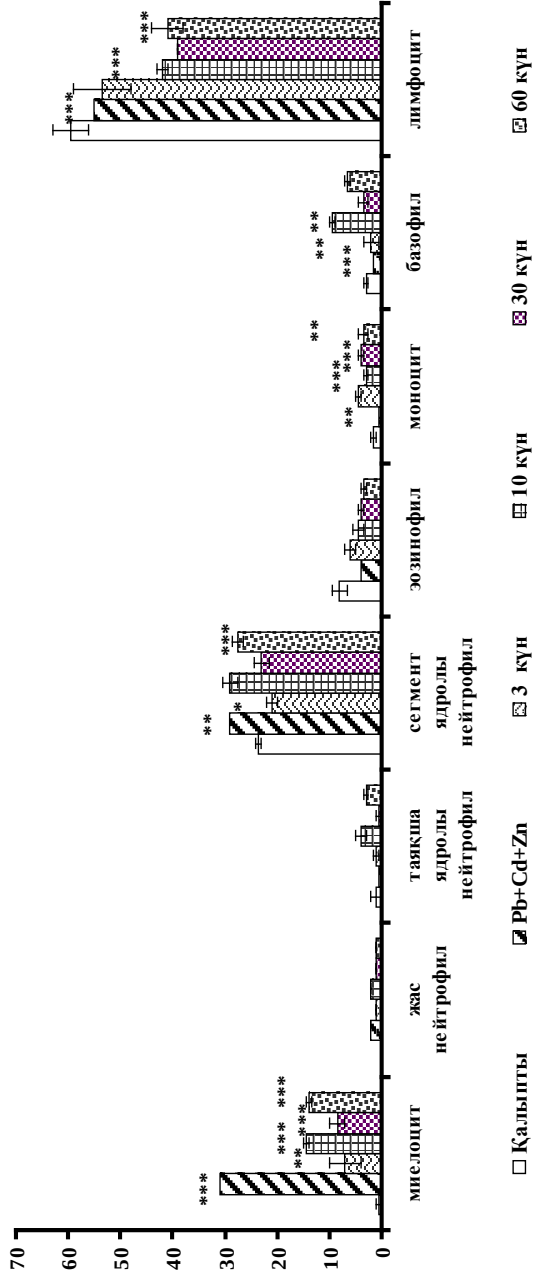
Ал, эозинофилдер қалыпты жағдайда 8% уланғаннан кейін 3-60-шы күнге дейін көрсеткіштері төмендеген, қалыпты жағдайда моноцит 1,5% уланғаннан кейін төмендеген 0,5%-ға ($p<0,01$), 3-60-шы күнге дейін қалыптымен салыстырғанда ең жоғары саны 3%-ды ($p<0,01$) көрсетті. Базофилдер қалыптыда 3% уланғаннан кейін 1,5%-ға төмендегені байқалды ($p<0,001$), 10-шы күндері 9,5% қайта көтеріле бастады қалыпты жағдаймен салыстырғанда ($p<0,01$), 60-шы күні базлфилдер 6,5%-ға төмендеген. Ал лимфоцитарлы көрсеткіші қалыпты жағдайда 59,5%, уланғаннан кейін 50%-ға төмендеген ($p<0,001$), 10-30-шы күндері 30%-ке дейін төмендей бастады ($p<0,001$), 60-шы күні қайта лимфоциттер саны 41%-ке төмендеді ($p<0,001$).

Сонымен, үш тұздың қосылысы уландыру барысында жылдам дамиды агранулоцитті лейкокемияны тудырады және жетілмеген лимфоциттер санын арттырады, иммунитеттің белсенділігін жояды деп тұжырым жасауға болады. Сегмент ядролы нейтрофилдер гиперсегменттелген. Қалған агранулоцитті лимфоциттер саны 4-5 есеге төмендеді.

Ал, мырыш тұзымен уланған егеуқұйрықтардың лейкограммасында нейтрофилез және лимфопения негізінде лейкопения туындайтынын көрсетсе, ал қорғасын ацетатымен уланған егеу-

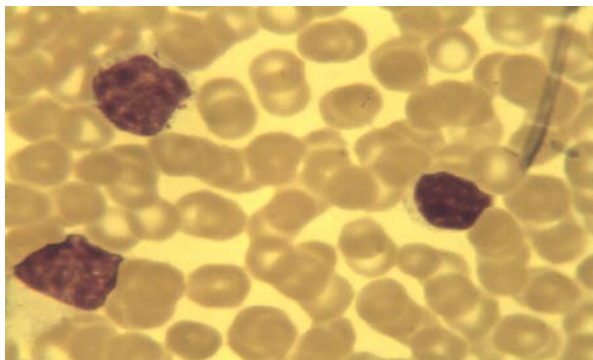
құйрықтардың 60-шы күні лейкограмма көрсеткіштері қатты төмендеп кетті әсіресе лимфоциттері, яғни иммунодепрессия ұшрағанын байқадық.

Кадмий уландыру барысында жылдам дамытын агруноцитті лейкомияны тудырады және жетілмеген лимфоциттер санын арттырады, иммунитеттің белсенділігін төмендетеді. Кадмий тұзымен уланғаннан кейін мұнда сегментті нейтрофилдер екі есе бірнеше бөліктерге бөлінгені байқалды. Нейтрофилез және лимфопения барысында лейкопения тіркелді. Нейтрофилдер токсикалық түйіршіктелген және ядросы гиперсегменттелгендігімен сипатталды. Кадмий тұзымен уланған жануарларда патологиялық лимфоцитоз, нейтропения лейкопения барысында байқалды.

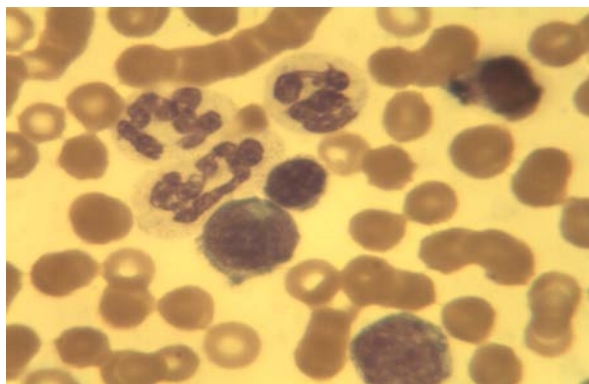


Ординат өсі: клетка санының % -дық көрсеткіші, абсцисс өсі: кан клеткалары: *($p<0,05$), **($p<0,01$), ***($p<0,001$).

22 сурет – Егеуқұйрықтардың қалыпты және мырыш, қорғасын, кадмий тұздарының қосындысының 20 күн уланғаннан кейінгі лейкограммасының күнаралық көрсеткіштері



23 сурет – Мырыш, қорғасын, кадмий тұздарының қосындысымен уланғаннан кейінгі 60 күнгі миелоциттердің көрінісі



24 сурет – Мырыш, қорғасын, кадмий тұздарының қосындысымен уланғаннан кейінгі егеуқұйрықтардың қанындағы сегмент ядролы нейтрофилдің және моноциттің көрінісі

Яғни, кадмий тұзы лимфоциттер саны төмендеген, жетілмеген лимфоциттер санын арттырады, иммунитеттің белсенділігін төмендетеді.

Қорыта келе, егеуқұйрықтардың қорғасын ацетатымен уланған егеуқұйрықтардың 60-шы күні лейкограмма көрсеткіштері қалыпты жағдайындағы лейкограмма көрсеткіштерімен салыстарғанда 3 есе төмендеп кетті яғни шегіне жетіп иммунодепрессияға ұшарағаны байқалды.

3.4 Ауыр металдардың әсерінен пайда болған иммунодепрессивтік күйді жаңа пиперидин қосылыстармен қалпына келтіру

Алдыңғы зерттеу жұмыстарымыздың нәтижесіне байланысты, бұл жерде егеуқұйрықтардың иммунодепрессияға ұшрағанын көрдік. Соған байланысты біздің келесі зерттеу жұмысымыздың міндетті иммуностимулдаушы жаңа синтетикалық пиперидиндік қосылыстарды БИВ-1, БИВ-2, БИВ-3, БИВ-4, БИВ-5, БИВ-6, БИВ-7 анықтау. Иммуностимулдаушы белсенді қосылыстардың деңгейін анықтаудан бұрын, қосылыстардың өткір улы деңгейін (ЛД₅₀) анықтау қажет болды, сол сияқты жоғары деңгейлік улылықтың түрлерін зерттеу үшін көптеген жоғары белсенділікке ие қосылыстардың маңызы жоқ.

Салыстырмалы препарат левамизолмен салыстырғанда БИВ-4 және БИВ-6 қосылыстарының өткір улылығы 21,2 ретке дейін төмендеген. Ал ең аз БИВ-1, БИВ-2, БИВ-7 қосылыстарында анықталған, дипазоны 790-851 мг/кг жануарлардың салмағына тең. Салыстырмалы препаратқа қарағанда тек БИВ-5 қосындысы 396 мг/кг болған, бірақ өзінің улылығының күші левамизолдан 8,4 есе төмен болды (кесте 5).

Кесте 5

Левамизолмен салыстырғандағы жаңа қосылыстардың өткір улылығының көрсеткіштері (ЛД₅₀)

Қосындылардың шифры	Өткір улылық көрсеткіштері (ЛД ₅₀), мг/кг.	Салыстырмалы (ЛД ₅₀) левамизол қосылысымен салыстырғандағы көрсеткіштер
Левамизол	47,2±0,71	1
БИВ-1	851,1±1,38	18,0
БИВ-2	787,0±8,38	16,7
БИВ-3	446,6±3,24	9,5
БИВ-4	>1000	21,2
БИВ-5	396,2±3,28	8,4
БИВ-6	>1000	21,2
БИВ-7	790,6±8,74	16,7

Осы өткір улылықтың көрсеткіштерін алдын алу дозасындағы жаңа қосылыстары: $ТД_{50}$ (БИВ-1) = 8,5 мг/кг; $ТД_{50}$ (БИВ-2) = 7,9 мг/кг; $ТД_{50}$ (БИВ-3) = 4,5 мг/кг; $ТД_{50}$ (БИВ-4) = 10,0 мг/кг; $ТД_{50}$ (БИВ-5) = 4,0 мг/кг; $ТД_{50}$ (БИВ-6) = 10,0 мг/кг; $ТД_{50}$ (БИВ-7) = 8,0 мг/кг, және салыстырмалы препараттың қалпына келтірудегі доза $ТД_{50}$ (левамизол) = 0,4 мг/кг көрсетті.

Уланған организмдегі жағдайда қосылыстардың өткір улы деңгейін анықтау үшін, біз келесі зерттеу жұмыстарын жүргіздік, мырыш, қорғасын және кадмий тұздарымен уланғаннан кейін БИВ-1, БИВ-7 қосылыстардың өткір улы деңгейінің өзгерістерін анықтадық. Бірінші топтағы қорғасын ацетатымен уланған егеуқұйрықтарда мынандай нәтижелер алынды, жаңа қосылыстар мен левамизол препаратының өткір улылығының деңгейінде өзгерістер байқалды. Мұнда жаңа қосылыстарға қарағанда левамизолдың максималды улылық деңгейі айқындалды. БИВ-1, БИВ-6 қосындыларында өткір улы деңгейінде аса өзгеріс болған жоқ. БИВ-5 қосындысы 3-есе өткір улылықты көрсетті. Екінші топта мырыш сульфатымен уланған жануарларда өткір улығында айтарлықтай өзгеріс болды, мұнда да жаңа қосылыстарға қарағанда левамизол ең жоғарғы улылықты байқатты. БИВ-2 қосындысында улылық деңгейі 1,5 есе өзгерді. Бақылаумен салыстырғанда БИВ-7 және БИВ-5 қосындыларында 2-3 есе өткір улылық байқалды. Үшінші топта кадмиймен уланған жануарларда ең төмендегі көрсеткіштер байқалды. Бақылаумен салыстырғанда барлық қосылыстарда 2,5 есе өткір улылық деңгейі жоғарлады. Ауыр метал тұздарымен уландырған мен левамизолдың өткір улылық деңгейінің көрсеткіштері бірдей болды.

Қосылыстардың улы деңгейін анықтағаннан кейін, иммуностимулдаушы белсенділікке зерттеу жұмыстары жүргізілді. Ауыр металдар тұздарымен уландырғаннан соң қанның лейкограммалық көрсеткіштерін қарастырдық.

Мырыш сульфатымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанына жасалынған анализ жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің 1,8 есе азайғандығын және лейкоцитарлық формулада өзгеріс болғанын атап айтсақ, перифериялық қанға миелоциттер мен метамиелоциттер шығуының азаюын, таяқша ядролы нейтрофилдер санының 2 есеге артуын және сегмент ядролы негро-

филдердің жоғарғы көрсеткіштерін байқадық. Сондай-ақ, эозинотилдер мен базотилдердің көрсеткіштері екі есе артты. Ал лимфотитарлы көрсеткіш екі есе төмендеді. Мырыштың нәтижесі, лейкопения нейтрофилездің және лимфопенияның фонында анықталды.

Қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтарға жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштері сондай-ақ жетілмеген гранулоцитті лейкоциттердің қанға шығуы да бақылаудағы көрсеткіштерден айтарлықтай төмен болды. Таяқшы және сегмент ядролы нейтрофилдер арасынан гиперсегменттелген ядролы және улы түйіршікті цитоплазма клеткалары байқалды. Эозинофил, моноциттердің саны күрт өскенімен бақылаудан асқан жоқ. Бұл организмдегідағы ауыр деструктивті үрдістердің көрінісі байқалды. Лимфотиттік көрсеткіштері 2-3 есеге күрт төмендеді. Сонымен, қорғасының әсері лейкопения нейтрофелездің және лимфопеияның фонында байқалды.

Кадмий хлоридімен уланған топтағы егеуқұйрықтар қанындағы жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштер 3 есеге төмендеп кетті. Айта кетер жайт, аталған топтармен салыстырғанда осы жануарлар лейкограммасында таяқша ядролы және сегмент ядролы нейтрофилдер санының өсу процесі және жетілмеген нейтрофилдердің перифериялық қанға шығуы байқалған жоқ.

Ал, эозинотилдер мүлдем болған жоқ. Базотилдер санының 5-6 есеге және лимфотиттер санының артуы бақылаудағы жағдайдағыдан асып кетті. Сонымен кадмийдің әсері, лейкопения нейтропения және лимфотитоз фонында анықталды.

Салыстырмалы имуностимулдаушы қосылыс левамизолды және БИВ қатарлы жаңа синтетикалық қосылыстарды енгізгенде келесі мәліметтер алынды. БИВ-3 қосылысы ең белсенді қосылыс болды, бақылау тобындағы егеуқұйрықтармен салыстырғанда жалпы лейкоциттердің саны 3,8 есе өсті және салыстырмалы препарат 3,1 есе белсенділік көрсетті. Жалпы лейкоциттер саны қалпына келді, лейкоцитарлық формуласы да қалыпты көрсеткішті көрсетті. Миелотиттер саны 0,9%, метамиелотиттер 2,9%, таяқша ядролы нейтрофилдері 8,4%-ке дейін төмендеді (кесте 6). Келесі имуностимулдаушы препарат БИВ-7 қосылысы болып табылды.

Кесте 6

Егеуқұйрықтардың қалыпты, бақылау жағдайдағы және қорғасын ацетатымен уланғаннан кейін жана пиперилинді қосылыстар мен левамизолды енгізгеннен кейінгі шеткі қандадағы жалпы лейкоциттер саны мен лейкограммалардың көрсеткіштері

Қосы- лыстар- дың шифры	Лейкоцит- тер	Миело- циттер	Жас нейтро- филдер	Нейтрофилдер		Эозино- филдер	Базофил- дер	Лимфоцит- тер	Моноцит- тер
				таяқша ядролы	сегмент ядролы				
1	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
БИБ-1	2625,00± 91,6*	68,25±0,2 2,8±0,2	105,0±0,1 4,0±0,1	372,75±1,1 14,2±0,3*	1265,3±18,4 48,2±1,5	39,39±0,4 1,5±0,1	34,1±1,7 1,3±0,5	714,0±4,9 27,2±0,7	26,3±0,3 1,0±0,1
БИБ-2	1820,00± 32,9	21,84±0,4 1,2±0,2	58,24±2,9 3,2±0,5	327,6±2,9 18,0±0,9*	920,9±15,6 50,6±1,7	40,04±0,8 2,2±0,2*	40,0±0,3 2,2±0,1*	371,3±18,6 20,4±0,5	40,0±0,8 2,2±0,2
БИБ-3	7258,33± 147,7	65,32±0,7 0,9±0,01	210,5±0,2 2,9±0,1	609,7±4,3 8,4±0,7	3367,9±0,2 46,4±0,7	59,7±4,8 2,2±0,3	108,9±6,5 1,5±0,6	2569,5±15,4 35,4±0,6	166,9±3,3 2,3±0,2
БИБ-4	2683,33± 27,8	53,67±0,5 2,0±0,01	112,7±1,2 4,2±0,1*	343,5±2,4 12,8±0,7	1400,7±7,0 52,2±0,5*	75,13±2,2 2,8±0,3	45,62±2,7 1,7±0,6	601,07±10,8 22,4±1,8	50,98±2,0 1,9±0,4
БИБ-5	2700,0± 31,6*	27,00±0,3 1,0±0,1	67,50±1,4 2,5±0,2	345,6±6,9 12,8±0,2	1352,7±6,8 50,1±0,5	45,9±0,5 1,7±0,1	27,0±0,2 1,0±0,09	766,8±18,4 28,4±2,4	67,5±0,2 2,5±0,3
БИБ-7	3583,33± 975,0	50,16±0,4 1,4±0,1	82,41±0,8 2,3±0,1	444,33±1,3 12,4±0,3	1745,08±14,0 48,7±0,8*	53,74±1,6 1,5±0,3	71,67±0,5 2,0±0,7	1067,83±9,8 29,8±0,9	68,08±1,4 1,9±0,2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лева-мизол	2366,67±51,6*	66,3±4,7 2,8±0,2	118,3±7,1 5,0±0,3*	397,60±4,3 16,8±0,9	994,0±13,2 42,0±1,3	56,8±0,6 2,4±0,1	23,7±0,02 1,0±0,01*	667,4±11,8 28,2±0,5	42,6±0,4 41,0±0,1
Қалып-ты	9182,2±12,2	0 0	0 0	477,5±1,4 5,2±0,3	4774,74±4,8 52,0±0,1	3766,5±3,4 4,1±0,7	1656,3±0,2 1,8±0,1	2828,1±2,5 30,8±0,9	560,1±2,8 6,1±0,5
Бақылау	1900,0±51,2	100,7±0,2 5,3±0,2	133,0±0,3 7,0±0,1	267,9±0,3 14,1±0,1	1157,1±6,9 60,9±0,6	38,0±0,4 2,0±0,1	34,2±0,7 1,8±0,2	169,1±0,3 8,9±0,2	0 0

Ескерту – бөлімі – 1 мкл кандағы клеткалардың жалпы саны; алымы – клеткалардың салыстырмалы %-дық көрсеткіш; алынған нәтижелердің статистикалық сенімділігі бақылаумен салыстырғанда *p < 0,05.

Ол БИВ-3 қосылысынан белсенділігі жағынан төмен болды, бірақ басқа қосылыстар мен салыстырмалы препараттан 1,5 есеге белсенділігі артты. БИВ-7 қосылысын енгізгеннен кейін физиологиялық ерітінді енгізілген бақылау тобымен салыстырғанда жалпы лейкоциттер көрсеткіші 1,9 есе өсті. Сәйкесінше, осы қосылыстарды енгізгенде шеткі қанда да миелоциттер мен метамиелоциттер саны біршама байқалды. Лимфоциттер, эозинофилдер, базофилдер және моноциттер қалыпты көрсеткішті көрсетті. БИВ-1, БИВ-4, БИВ-5 қосылыстары салыстырмалы препарат белсенділігімен салыстырмалы. Олар жалпы лейкоциттер көрсеткішін бақылау тобымен салыстырғанда 1,3-1,4 есе жоғарлатты, бірақ салыстырмалы препарат белсенділік көрсеткен жоқ. Салыстырмалы препаратқа сәйкес ақ қандық денешік көрестекіші қалыпты жағдайға дейін жоғарлады. БИВ-2 қосылысы иммундыстимулдаушы белсенділік көрсеткен жоқ. Зерттелініп отырған қосылысты енгізгеннен бастап 14-32 күндері жануарлар өлімге ұшырады.

Зерттелініп отырған қосылыстар лимфоциттің қандай субпопуляциясына әсер ететінін анықтау үшін келесі зерттеу жұмыстары жүргізілді (кесте 7). Қорғасын тұзымен уланған егеуқұйрықтардың лимфоциттерінің белсенділігі төмендегені байқалды, ондағы Т және В лимфоциттері, Т-хелпер субпопуляциясы, әсіресе Т-киллер лимфоциттің саны күрт төмендеген. Зерттелініп отырған қосылыстар мен салыстырмалы иммуностимулдаушы препарат левамизолды енгізгеннен кейін жоғарғы белсенділікті БИВ-3 қосылысы көрсетті. Ол салыстырмалы препаратпен салыстырғанда Т- және В-лимфоцитін 1,7 және 1,2 есе өсірді. Соған байланысты Т-хелпер және Т-супрессорда өсті. Бірақ қосылыстардың лимфоциттердің жеке-жеке субпопуляциясына әсер ету белсенділігін қарастырсақ, онда БИВ-4, БИВ-7 қосылыстары Т-лимфоциттердің популяциясына ең жоғарғы иммундыстимулдаушы әсер етті және салыстырмалы препараттан 1,6 есе асып түсті. Одан басқа БИВ-4 және БИВ-7 қосылыспен салыстырғанда Т-хелпер саны 1,3 және 1,6 есе өсті. Сонымен қатар, Т-хелпер/индуктор маңызын ескере отырсақ, иммунды реакцияда белсенділік және гуморальді және жасушалық иммунитеттің белсенділік қызметінің қалыптасуы жүріп отырады. Левомизолмен қатар және тек Т-лимфоциттердің санына әсер ететін, БИВ-1 қосылысының иммуностимулдаушы белсенділігі артты.

Егеуқұйрықтардың қалыпты, бақылау жағдайдағы және қорғасын тұзымен ұланғанныан кейінгі лейкоциттері мен шеткі қаңдағы лимфоциттерінің жана қосылыстар мен салыстырмалы иммуностимулдаушы левамизолдың әсерінен кейінгі көрсеткіштері

Қосылыс- тардың шифры	Лейкоциттер саны	Лимфоцит- тер саны	РТЭ белсенділігі	ЖТ-РТЭ (Т-лимфоцит)	В-РТЭ (В-лимфоцит)	Т _{фр} (Т-хелпер)	Т _{фс} (Т-супрессор)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
1	2	3	4	5	6	7	8
БИВ-1	2625,00±91,5*	714,0±4,9 27,2±0,7	115,67±0,2 16,2±0,2	222,05±2,7 31,1±1,23	120,67±0,8 16,9±0,71	149,94±0,5 21,0±0,35	109,24±0,8 15,3±0,7
БИВ-2	1820,00±32,9	371,3±18,6 20,4±0,5	33,76±0,06 9,1±0,2*	93,12±1,0 25,1±1,1	41,18±0,8 11,1±0,2	61,22±0,2 16,5±0,32	69,38±0,2 18,7±0,24
БИВ-3	7258,33±147,7	2569,5±15,4 35,4±0,6	416,18±1,7 16,2±0,4	1307,62±9,2 50,9±0,7	603,72±2,4 23,5±0,4	629,41±5,7 24,5±1,0	583,16±1,8 22,7±0,3
БИВ-4	2683,33±27,8*	601,07±10,8 22,4±1,8	60,1±0,02 10,0±0,04	293,3±1,9 48,8±0,65	62,5±0,2 10,4±0,3	183,3±1,3 30,5±0,7	106,98±1,0 17,8±0,8
БИВ-5	2700,0±31,6	766,8±18,4 28,4±2,4	82,7±0,5 10,8±0,6	209,9±0,4 27,4±0,2	72,0±0,4 9,4±0,6	156,3±1,8 20,4±0,3	149,3±0,5 19,5±0,4
БИВ-7	3583,3±975,0	1067,8±9,8 29,8±0,9	120,6±1,0 11,3±0,9	529,2±8,7 49,6±1,6	67,2±0,2 6,3±0,3	388,4±1,17 36,4±0,33	288,3±1,17 21,4±0,51
Левамизол	2366,7±51,6*	667,4±11,8 28,2±0,5	174,8±3,8 26,2±2,2	204,8±3,94 30,7±1,9	145,4±1,2 21,8±0,8	155,4±0,62 23,3±0,4	67,37±0,41 10,1±0,61

1	2	3	4	5	6	7	8
Қалыпты	9182,2±12,2	2828,1±2,5 30,8±0,9	489,2±1,6 17,3±0,4	1782,6±1,8 63,0±0,9	446,8±0,3 15,8±0,1	1088,7±4,3 38,5±0,4	588,2±0,2 20,4±0,8
Бақылау	1900,0±51,2	169,1±0,3 8,9±0,2	15,5±0,1 9,2±0,1	44,5±0,2 26,3±0,9	19,8±0,1 11,7±0,5	25,7±0,05 15,21±0,21	10,1±0,03 6,0±0,26

Ескерту – бөлімі – 1 мкл қандағы клеткалардың жалпы саны; алымы – клеткалардың салыстырмалы %-дық көрсеткіші; алынған нәтижелердің статистикалық сенімділігі бақылаумен салыстырғанда *p < 0,05.

Келесі зерттеуде Т-киллер/супрессор және Т-хелпер/индуктордың барлық иммунореттеуші индексі саналған.

Салыстырмалы препаратпен салыстырғанда БИВ-4 және БИВ-7 қосылыстарында иммунореттеуші индекс 1,4 есе жоғары болды. БИВ-1 қосылыс мен салыстырмалы препараты иммуностимулдаушы индексі бірдей болғаны анықталды (кесте 8).

Кесте 8

**Салыстырмалы препарат және жаңа қосылыстардың
иммунореттеуші индексі**

Қосындының саны	Лейкоциттер саны	Иммунореттеуші индекс (ИМР)
БИВ-1	2625,0 $\pm$ 91,6	1,37
БИВ-2	1820,0 $\pm$ 32,9	0,88
БИВ-3	7258,3 $\pm$ 147,7	1,08
БИВ-4	2683,3 $\pm$ 27,8	1,71
БИВ-5	2700,0 $\pm$ 31,6	1,05
БИВ-7	3583,3 $\pm$ 32,9	1,70
Левамизол	2366,7 $\pm$ 51,6	1,22
Қалыпты	1900,0 $\pm$ 51,2	0,95
Бақылау	9182,2 $\pm$ 12,2	1,85

БИВ-4, БИВ-7 қосылыстардың иммуностимулдаушы белсенділігі левамизолмен салыстырғанда жалпы лейкоциттердің көрсеткіштері 1,1 және 1,5 есе болды. БИВ-4 және БИВ-7 қосылыстары клетканың имунитетін қалыпына келтіреді, левамизол салыстырмалы препаратта 1,6 есе өсті. Левамизол препараты салыстырмалы препараты Т-лимфоциттерінің санымен БИВ-1 және БИВ-5 қосылыстардың иммуностимулдаушы әсері жалпы лейкоциттердің көрсеткіштеріне ұқсас болды. Сонымен, жасушалық және гуморалды имунитетті күшейту белсенділігі бойынша БИВ-3 қосылысының көрсеткіші левамизолдың көрсеткішінен кәдімгідей артық болды, БИВ-4 және БИВ-7 қосылыстардың көрсеткіштері левамизол препаратымен салыстырғанда белсендігі жоғары болды. Жаңа синтезделген қосылыстар мен левамизолдың ең жоғары деңгейі қорғасын және мырыш тұздарының

РШК 50 есе арттық мөлшерімен уланған жануарларда байқалған (қалыптыдан 2-3 есе артық). Левамизол қосындысын енгізу барысында, мырыш тұзымен уланған егеуқұйрықтардың лейкограммаларының көрсеткіштері қорғасын мен кадмий тұздарымен салыстырғанда жоғары болса, ал осы ауыр металдармен уланған егеуқұйрықтарды БИВ -1-7 қосындысын енгізгенде лейкограмма көрсеткіші төменгі көрсеткішті көрсетті.

Қорыта келе қорғасын ацетатымен улану барысында жаңа пиперидиндік қосылыстардың имуностимулдаушы әрекетін зерттеу. БИВ-3, БИВ-4, БИВ-7 қосылыстары левамизол препаратымен салыстырғанда белсенділігі күштірек. Т-хелпер және Т-супрессор субпопуляциясының және Т мен В-лимфоцитарлық көрсеткіштерінде БИВ-3 қосындысының белсенділігі жоғары болды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазіргі кезде қоршаған ортада ауыр металдар жеткілікті мөлшерде кездеседі. Сондықтан, организмнің ауыр металдардың әсеріне қарсы тұру төзімділігін жоғарлататын тәсіл іздеу негізгі мәселе болып табылады [23]. Реактивтік немесе нағыз шын лейкоцитоз аурудың асқыну кезінде және жұқпалы аурулармен ауырғанда болады. Олар аурудың тигізу әсеріне байланысты таралып отырады. Лейкоцитоз қан жасаушы мүшелердің лейкоциттерді шығару процесінің күшеюіне байланысты. Бұл жағдайда лейкоциттердің таралуына қарағанда, оның сан мөлшерінің бірнеше есе көбейетіндігі байқалған. Реактивтік лейкоцитозда олардың лейкоцитарлық формуласы өзгереді. Қанда жас нейтрофилдердің санын көбейтеді (миелоциттердің жас және таяқшалы ядролыларының). Ядролық қозғалу бағыты солға қарай жылжуы аурудың қатандығын және организмнің қарсы тұру қабілеттілігін байқатады. Лейкопенияның ең ауыр түрі «сәуле ауруынан», сүйектің қызыл кемігінің бұзылуынан болады [40].

Ал, біздің зерттеуімізде егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттер санын мырыш, қорғасын, кадмий осы үш тұздың қосылысының РШК 50 есе арттырылған мөлшерінің әсерінен кейінгі 60 күндік мерзімде қадағалау да жалпы лейкоциттер санының азайғанын лейкопенияға ұшрағанын байқадық.

Мырыш тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанына жасалынған анализ жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің қалыпты жағдайдағы 14287,5 кл/мкл көрсеткіштермен салыстырғанда 24412,5 кл/мкл дейін 2 есе өсті ($p<0,001$). 3-ші күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда 25200 кл/мкл ($p<0,001$) болды. Ал, 10-30-шы күндері қалыпты жағдайдағы көрсеткіштерге жақын яғни 16650 кл/мкл көрсетті. 60-шы күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда күрт жоғарлап 25275 кл/мкл дейін жетті ($p<0,001$). Қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтарға жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштері, сондай-ақ жетілмеген гранулоцитті лейкоциттердің қанға шығуы да қалыпты жағдайдағы көрсеткіштері 14325 кл/мкл болса, уланғаннан кейін айтарлықтай 23287,5 кл/мкл жоғары лейкоцитоздық көрсет-

кіштерді көрсетті ($p < 0,001$). Ал 3-ші күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда 41175 кл/мкл дейін көтерілді ($p < 0,001$). 10-шы күні 21337,5 кл/мкл өсті ($p < 0,01$), 30-шы күні 31650 кл/мкл болса, қалыпты жағдаймен салыстырғанда ($p < 0,001$), 60-шы күні қалыптымен салыстырғанда лейкоциттер саны 10987,5 кл/мкл төмендеді, шегіне шықты яғни лейкопенияны тудырды. Қалыпты жағдайда 11362,5 кл/мкл болса, кадмий тұзымен уланғаннан кейін 1-3 күндері егеуқұйрықтар қанындағы жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің саны 28012,5 кл/мкл дейін өсті ($p < 0,001$), 10-шы күні көрсеткішті көрсетті яғни 10762,5 кл/мкл. 30-шы күндері қалыпты жағдаймен салыстырғанда қайта көтерілді 17762,5 кл/мкл ($p < 0,01$), 60-шы күні 21262,5 кл/мкл дейін лейкоцитозды көрсетті. Мырыш, қорғасын, кадмий осы үш тұздың қосындысымен уланған топтағы жануарларда да жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштері қалыпты жағдайда 15037,5 кл/мкл уланғаннан кейін күрт жоғарлап 28312,5 кл/мкл болса, ал 3-10-шы күндері жалпы лейкоциттердің көрсеткіштері қалыпты жағдайдағы көрсеткіштерге жақын 12787,5 кл/мкл ($p < 0,001$) болды, 60-шы күні лейкоциттер саны 10312,5 кл/мкл ($p < 0,001$) төмендеді.

Бұл мәліметтерге қарап мырыш, кадмий тұздарымен уланған егеуқұйрықтардың жалпы лейкоциттерінің құнаралық көрсеткіштерінде патологиялық лейкоцитоз пайда болғандығы анықталды. Қорғасынмен уланған егеуқұйрықтар бірінші күндері лейкоцитозды көрсетсе, ал 60 күні жалпы лейкоциттердің көрсеткіші 3 есе төмендеп кетті. Үштұздың қосылысымен уланған егеуқұйрықтардың лейкоциттері аз уақыт ішінде лейкоцитозды тудырса, 60 күні шегіне жетіп лейкопенияны тудырды. Себебі, ядролық қозғалу бағыты солға қарай жылжуы аурудың қатандығын және организмнің қарсы тұру қабілеттілігін байқаады.

Қорғасынмен уланған кезде жануарлар организмдегі су алмасу тепе-теңдігі ауысып, мүшелер мен ұлпалардағы су мөлшерінің деңгейі артатындығы байқадық. Бұл кейбір мүшелердің (бауыр, бүйрек, көк бауыр, асқорыту жүйесі) салмағының артуына әкеледі. Осыған қоса организмдегідағы белок алмасу процессіне кері әсерін тигізгенде бауыр, бүйрек ұлпаларындағы белоктың күрт азаюымен көрініс береді. Бұл аталған процесстер осы ұлпаларда қорғасынның көп мөлшерде жинақталуынан

туындайды. Қорғасын, жүйкеге ең жоғарғы улылық қасиетін тигізеді. Орталық жүйке жүйесінің улану кезінде бас айналу, ұйқысыздық, елес көру мен қозғалыс қызметтерінің нашарлауы, бұлшық ет күшінің әлсіреуі сияқты көріністері байқалған [92, 93].

Организмге көптеген ферментативті құбылыстарды тежеумен қатар, қорғасын улылығы жылу алмасу, қан айналу және қан мен лимфа құрамын өзгеріске ұшыратады. Олар, анемия, эритроциттер мен қан пигментінің өзгеруі, базофильді түйіршіктелуі, зәрдің сұйық бөлігінде копрофорфиннің пайда болуы. Бұларға организмнің иммунобиологиялық құрылымы мен генетикалық аппаратының өзгеруінен болады [202, 203].

Организмнің қорғасын ацетатымен созылмалы интоксикация нәтижесінде иммунодепрессивті синдром және иммундық жүйенің тәуліктік ырғағы бұзылады [204, 205].

Қалыпты жағдайда лейкоциттердің максимальды көрсеткіші түнгі сағат 12-де және минимальды көрсеткіші таңғы 6-да көрінді. Ал, қорғасын тұзымен уландыру кезінде лейкоциттердің максимальды көрсеткіші түнгі сағат 2-де және күндізгі сағат 2-де көрінген. Ал, иммунитеттің төмендеуі түнгі сағат 10-да және таңғы сағат 8-де байқалды. Демек иммундық клетканың тәуліктік десинхроноз байқалған [206, 207].

Организмдегі бөгде уландырушы агентке иммунокомпентті клетканың шығару жиілігін жоғарлату арқылы жауап береді, ал сандық лейкоциттердің көрсеткіші (иммундық күші) 2-3 есе төмендеген [208].

Жануарларға созылмалы ұзақ уақыт пероралды қорғасын ацетатын енгізу артериальды және орталық венозды қысымды төмендетеді. Клеткаға қорғасын түскеннен кейін гематокритты көрсеткіш, қан және лимфа тұтқырлығы жоғарылайды, лимфадағы эритроцит құрамы өзгереді. Ал, аз мөлшердегі қорғасын ацетаты гемо- және лимфакоагуляция процестерінің барлық сатысын өзгеріске ұшыратады [110, 111].

Иттің қорғасынмен ұзақ уақыт улану барысында қан және лимфаның коагуляция қасиеттерінің, фибрин, фибриноген деградациясы өнімдерінің жоғарылауына әкеледі. Сонымен бірге, антитромбин III деңгейінің өзгермеуі нәтижесінде сақталғандығымен сипатталған [113-116].

Біздің қойған тәжірибеміздегі РШК 50 есе арттырылған мөлшеріндегі қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың әсерінен кейінгі 2 айлық мерзімде зерттеуде лейкограммаларындағы өзгерістерді қарастырсақ, мұнда қалыпты жағдайда 1% болса, қорғасын тұзымен уланғаннан кейін миелоциттердің саны 18%-ға өсті ($p < 0,001$). 60-шы күні миелоциттер 5%-ға төмендеген ($p < 0,01$). Сегмент ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайда 32,5% уланғаннан кейін салыстырсақ 9%-ке күрт төмендегені байқалды ($p < 0,001$), 3-ші күні сегмент ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайымен салыстырғанда 10%-ға төмендеген нейтрофелезді көрсетті ($p < 0,001$). 10-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 25% болды, аса өзгеріс көрсеткен жоқ ($p < 0,01$). 60-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдері 30%, қалыпты жағдайындағы көрсеткіштерді көрсетті. Сондай-ақ, жас нейтрофилдерде қалыпты жағдайда 1%, 10-шы күні 5%-ға өскен қалыпты жағдаймен салыстырғанда ($p < 0,001$), қалыпты жағдайда таяқша ядролы нейтрофилдер 1,5%, эозинофилдер 3%, базофилдер 1%, 3-60-шы күнге дейін таяқша ядролы нейтрофилдер, эозинофилдер мен базофилдердің 2-5%-ға дейін өскен қалыпты жағдаймен салыстырғанда, қалыпты жағдайда моноциттер 1,5% уланғаннан кейін моноциттердің көрсеткіштер 10-60-шы күндері 2-5%, қатты өзгеріс болған жоқ ($p < 0,001$). Лимфоцитарлы көрсеткіші қалыпты жағдайда 55,5%, уланғаннан кейін 80% дейін жоғарлады, 3-ші күні қалыпты жағдайдағы көрсеткіштерді көрсетті 55%. 10-шы күндері 42% екі есе төмендеді ($p < 0,05$). Қорғасын ацетатымен уланған егеуқұйрықтардың 10-шы күні перифериялық қанының жалпы сипатына қарасақ нейтрофилез және лимфопения негізінде ауыр лейкопения болғаны анық. Ал 60-шы күні лейкограмма көрсеткіштері қалыпты жағдайдағы лейкограмма көрсеткіштерімен салыстарғанда 3 есе төмендеп кетті яғни шегіне жетіп иммунодепрессияға ұшарағаны айқындалды.

Сонымен, нейтрофилез және лимфопения барысында лейкопения тіркелді, сегмент ядролы нейтрофилдердің ядросы гиперсегменттелгендігімен сипатталды. Себебі, сүйектің қызыл кемігінің бұзылғандығын көрсетеді. Демек, сүйек кемігінде өте ауыр некроз процесі болып жатыр, сондықтан жануарларда қан аздық байқалған.

Кадмий адам және жануарлар организмінің қызметіне бірден әсер етпейді, біртіндеп әсер етеді. Ұзақ уақыттар бойы бақылау нәтижесінде бұл элементтің аздаған концентрациясының өзі көптеген аурулар тудыратыны анықталған. Кадмийдің тағамда 20-50 мг/кг мөлшері адам өліміне соқтырады, ал концентрациясы 30-60 мг/кг мөлшерде жануарларды өлімге әкеледі, иттерде қалыпты жағдайда кадмий концентрациясы 25мг/кг болса, алты айдан соң сүйек ұлпаларында зат алмасу қызметі бұзыла бастайды, ал мысықтарға 5 мг/кг мөлшерінде кадмийді енгізгенде асқазанының кілегей қабығының зақымдалып, құса бастағаны айқындалған [58, 59].

Екі апта бойы егеуқұйрықтардың организміне ас қорыту жолы арқылы кадмий иондарын беру біз белгілеген көрсеткіштер: қан гемоглабинінің концентрациясы мен эритроциттердің мөлшерінде, ішек лимфасы мен қанның құрамындағы лейкоциттерде айтарлықтай төмендеуі байқалған. Сонымен бірге, қан плазмасының жалпы ақуыздарының концентрациясының шамалы төмен түсуі, ақуыздардың транкапиллярлық алмасуының қарқындылығын азайта отырып ішек лимфасында оның құрамын айтарлықтай азайтқан. Кадмий иондарының әсерінен ішек лимфа ағысының баяулауы, сол аумақтағы лимфа түзілуді азайта отырып, лимфада тасмалданатын ақуыздарды жалпы мөлшерін төмендеткен [203].

Міне, бұл мәліметтер де біздің тәжірибемізде, РШК 50 есе арттырылған мөлшеріндегі кадмий хлоридімен уланған топтағы егеуқұйрықтардың әсерінен кейінгі 2 айлық мерзімде зерттеуде лейкораммаларындағы өзгерістерді қарастырсақ, мұнда қалыпты жағдайда миелоциттер саны 3,5% кадмий хлоридімен уланғаннан кейін 1-10-ші күндері миелоциттер 12%-ға ($p<0,001$) өсті. Ал, 30 күні қалыптымен салыстырғанда миелоциттердің 22%-ға дейін өскен ($p<0,001$), 60-шы күні миелоциттер 17%-ке төмендеген ($p<0,001$), қалпыты жағдайдағы сегмент ядролы нейтрофилдер 33,5%, уланғаннан кейін 28%-ға төмендеді. 10-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 30% қалыпты жағдайдағы көрсеткіштермен салыстырғанда қатты өзгеріс көрсеткен жоқ, 30-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 35%-ды көрсетті, 60-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдер 18% ($p<0,001$), қалыпты жағдайындағы көрсеткіштермен салыстырғанда төмендеген, жетіл-

меген нейтрофилдердің перифериялық қанға шығуы байқалды. Ал, таяқша ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайда 0,5% уланғаннан кейін 3-60 күнге дейін қатты өзгеріс көрсеткен жоқ, эозинофилдер қалыпты жағдайда 2,5%, 60-шы күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда 6%-ға өскен ($p<0,01$), базофилдер қалыпты жағдайда 1,5% уланғаннан кейін біршама өскен 3,5%-ға, қалыпты жағдайда моноциттердің көрсеткіштері 7%, 3-60-шы күнге дейін қалыпты жағдаймен салыстырғанда 2-6%-ға төмендеген ($p<0,001$). Яғни, кадмий тұзы лимфоциттер санының күрт артуына жағдай тудырды, жетілмеген лимфоциттер санын арттырады, иммунитеттің белсенділігін төмендетеді. Кадмиймен уланған кезде егеуқұйрықтарда лейкопения, нейтропения және лимфоцитозды көрдік. Себебі жануарларда қан аздық байқалған. Нәтижесінде әр түрлі аурулар шақырады және бұл аурулар (қан аздық, сүйек кемігінің ауыр токсикалық түрі) қалпына келмейдігімен сипаталады.

Адам организміне мырыш өсімдік және жануарлар суық түлігімен бірге түсіп отырады. Мырыш қосындылары тұрмыстық жағдайда кең таралғанын айтып өту керек: мысалы мырыш тотығы резеңке өнімдерінің және бояудың құрамына кіреді. Өткен кезеңдерде мырыштың жетіспеушілігі Орталық Еуропа халықтарында ергежейліктің пайда болуына себепші болды. Мырыш бірнеше ферменттердің, мысалы пептидазалы және эстеразалы белсенділікке ие А карбоксипептидазаның маңызды құрамы болып табылған [121].

Біздің нәтижемізде РШК 50 есе арттырылған мөлшеріндегі мырыш сульфатымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың әсерінен кейінгі 2 айлық мерзімдегі зерттеуде, қалыпты жағдайында миелоцит 1,5% болса, мырыш тұзымен уланғаннан кейін миелоциттердің 9%-ті ($p<0,05$) өсті, ал 3-ші күні миелоциттер 12%-ке жоғарлады ($p<0,001$), 10-шы күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда миелоцит санының 9% қайта төмендеген ($p<0,05$). Ал 30-шы күні қалыпты жағдаймен салыстырғанда миелоциттердің 25%-ке дейін өскен ($p<0,001$), 60-шы күні миелоциттер 15%-ке жоғарлады ($p<0,001$), Сегмент ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайда 23,5% болса, уланғаннан кейін сегмент ядролы нейтрофилдер қалыпты жағдайымен салыстырғанда 28%-ға өсті, сегмент ядролы нейтрофилдер 10-шы күні 30% болды ($p<0,05$).

60-шы күні сегмент ядролы нейтрофилдері өзгеріс көрсеткен жок 22%-ті. Сегмент ядролы нейтрофилдердің ядролары бірнешеге бөлінгені көрсетілген. Сонымен қатар қалыпты жағдайда таяқша ядролы нейтрофилдер 1,5% болса, уланғаннан кейін 10 күні таяқша ядролы нейтрофилдер 0,5% төмендеген ($p<0,001$). Сондай-ақ, эозинофилдер қалыпты жағдайда 8% болса, уланғаннан кейін 3-60-шы күнге дейін 0,8%-ға дейін төмендегені байқалды ($p<0,01$), базофилдер қалыпты жағдайда 3% болса, уланғаннан кейін 3-60-шы күнге дейін 9,5% жоғарлаған, моноциттерде қалыпты жағдайда 1,5% уланғаннан кейін 30 күні 4% жоғарлаған ($p<0,01$). Ал, лимфоцитарлы көрсеткіші қалыпты жағдайда 59,5%, 30-60-шы күндері қалыпты жағдаймен салыстырғанда 40%-ға екі есе төмендеді ($p<0,001$). Біздің зерттеуіміз қалыпты жағдаймен салыстырғанда мырыш тұзымен уланған жануарлар лейкограммасында нейтрофилез және лимфопения негізінде лейкопения туындайтынын көрсетті. Демек, өте ауыр улану (қабыну процесімен бірге) көрінді.

Қорғасынның, кадмийдің және мырыштың экпатогендік әсерлерінің ішінде иммундық дисрегуляция нәтижесінде көрінетін организмнің иммунобиологиялық реактивтілігінің өзгеруінің үлкен мәні бар. Балқаш қаласындағы бала туатын әйелдердің гуморальды-иммунды жүйе көрсеткіштерінің өзгеруін ауыр металдардың ұзақ уақыт бойы комплексті әсер етуіне бейімдеу салдары деп бағалауға боладынығы анықталған [109].

Әдеби деректерде берілген мәліметтер бойынша ауыр металдар тұздары, оның ішінде кадмий, қорғасын және мырыш үшеуін қосып уландыру кезінде—лейкопения, лимфопения және өте көп жас нейтрофилдер кездесті [209-213]. Демек, қабыну процесі жүріп жатқанын айтуға болады. Иммунодефицит синдромы мен уланудың өте ауыр түрі байқалған. Кадмиймен уланған кезде егеуқұйрықтарда лейкопения, нейтропения және лимфоцитозды көрдік. Мырышпен улану кезінде нейтроцитоз, лимфопения және токсикалық нейтрофил байқалған. Демек, өте ауыр улану (қабыну процесімен бірге) көрінеді. Ал, қорғасынмен уланған кезде нейтроцитоз, лимфопения және токсикалық нейтрофил байқалды. Эозинофил және базофил мөлшері қалыпты болды. Бұл жағдайда да ауыр токсикалық улану процесі жүріп жатыр. Қорыта келе, ауыр металдар тұзы егеуқұйрықтың иммундық жүйесін әлсірететінін байқаған [214, 215].

Міне, бұл мәліметтер де біздің тәжірибемізде, РШК 50 есе арттырылған мөлшердегі кадмий тұзымен және үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен 10 күн уланған топтағы жануарларда байқалды: нейтрофилдің саны төмендей бастады, бақылаудың 28-ші күнінде аталған көрсеткіш кадмий тұзымен уландырғандарда қалыпты жағдаймен салыстырғанда 1,7 есе, ал үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уландырғандарда 3,8 есеге түсіп кетті. Қорыта келсек, егеуқұйрықтар қанына жасалынған лейкограмма, қорғасын тұзымен уланған егеуқұйрықтар қаны мен мырыш сульфатымен уланған егеуқұйрықтар қанында нейтрофилез және лимфопения барысында лейкопения тіркелді. Нейтрофилдер токсикалық түйіршіктелген және ядросы гиперсегменттелгендігімен сипатталды. Кадмий хлоридімен уланған жануарларда лимфоцитоз, нейтропения барысында лейкопения байқалды. Лимфоциттер мөлшерінің 2,46 есеге артуы кадмий тұзымен уланған егеуқұйрықтарда болды, жетілмеген лимфоциттер мөлшері 1,5 есеге артты. РШК 75 есе арттырылған қорғасын тұзы мен мырыш тұзының РШК-сы егеуқұйрықтардың қанының лимфопения және нейтрофелез барысында лейкопенияға алып келеді. Ал, кадмий хлоридімен уланғаннан кейін лимфоцитоз және нейтропения барысында лейкопенияға ұшырайды. РШК 100-есе арттырылған мөлшерде үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уландыруда жануарлар организмдегісында қатты улану белгілері байқалып, нәтижесінде бәрі бірден өте тез, бақылаудың 5–6 күндерінде өле бастады, әсіресе үштұздың қосындысымен уланған жағдайда байқалды.

Сонымен, мырыш, қорғасын және кадмий иондарының РШК 50, 75, 100 есе арттырылған мөлшерінің егеуқұйрықтардың иммундық жүйесінің сандық көрсеткіштеріне әсерін зерттеуде өткір уландыруда егеуқұйрықтар организмдегісына ауыр метал тұздарының иммунодепрессивті әсері туралы мәліметтер алынды. Бұл жағдайда да ауыр токсикалық улану процесі жүріп жатыр. Демек ауыр металдар тұзы егеуқұйрықтың иммундық жүйесін әлсірететінін байқауға болады.

Егеуқұйрықтарды қорғасын ацетатымен уландырғаннан кейін, тамаққа деген тәбеті нашарлап, салмақтары азая бастағаны, діріл пайда болып, аяқтарының тартылуы байқалады. Қан құрамында қорғасын мөлшері жоғарылағаны анықталды. Бауыр-

дағы, бүйректегі және мидағы қорғасын мөлшері уланғаннан кейін жоғарылады. Қорғасынмен уландыру тәжірибелік жануарлардың мүшелеріндегі және қандағы микроэлементтердің қозғалысын тудырады. СКН-1 К сорбенті көмегімен емдеу жануарлардың күйін жақсартты, дірілдері, аяқтарының тартылуы басылып, асқа деген тәбеттері ашылды. Сорбент қорғасынның организмдегідан шығарылуына және басқа микроэлементтердің тұрақталуына мүмкіндік туғызатындығы анықталған [104].

Қазіргі таңда синтетикалық левамизол препараты кеңінен қолданылады. Оны имуностимулдаушы препарат ретінде пайдаланады. Левамизол макрофагқа және Т-лимфоцитіне әсер етеді. Антителдік қабілетін өзгерпейді. Зерттеу барысында левамизол клеткалық имунитеті қалыпына келтіреді. Левамизолды спецификалық препараттармен қосып береді. Левамизолды қайта қабылдағанда, дозасы жоғары болса ол бүйрекке әсер етеді. Сол сияқты аллергиялық реакция береді мысалы; (бөртпе, лихорадка, стоматит), қан бұзылады (нейтропения, агранулацитоз) пайда болады. Сонымен қатар, нерв жүйесі де (қозу, бас ауруы, ұйқының бұзылуы, бас айналу) және диспепсиялық әсері (жүрек айну, құсу, іш өту) бұзылған. Шеткі қанды қадағалау левамизолды көп қабылдағанда керек болады [207].

Біздің тәжірибемізде, имуностимулдаушы белсенді қосылыстардың деңгейін анықтаудан бұрын, қосылыстардың өткір улы деңгейін (LD_{50}) анықтау қажет болды, левамизолмен салыстырғанда, БИВ-4 және БИВ-6 қосылыстарының өткір улылығы 21,2 ретке дейін төмендеген. Ал ең аз БИВ-1, БИВ-2, БИВ-7 қосылыстарында анықталған, диапазоны 790-851 мг/кг жануарлардың салмағына тең. Салыстырмалы препаратқа қарағанда, тек БИВ-5 қосындысы 396 мг/кг болған, бірақ өзінің улылығының күші левамизолдан 8,4 есе төмен болды.

Осы өткір улылықтың көрсеткіштерін қалпына келтіру дозадағы жаңа қосылыстары: TD_{50} (БИВ-1)=8,5 мг/кг; TD_{50} (БИВ-2)= 7,9 мг/кг; TD_{50} (БИВ-3)= 4,5 мг/кг; TD_{50} (БИВ-4)= 10,0 мг/кг; TD_{50} (БИВ-5)= 4,0 мг/кг; TD_{50} (БИВ-6)=10,0 мг/кг; TD_{50} (БИВ-7)= 8,0 мг/кг, және салыстырмалы препараттың алдын алу дозасы TD_{50} (левамизол) = 0,4 мг/кг көрсетті.

Ауыр металдардың организмге зиянды әсеріне қарсы тұратын антиоксиданттарды табу қажеттілігі туып отырғандықтан,

қызыл мия тамырының сығындысы алынды. Жүргізілген тәжірибелер көрсеткендей екі апта бойы егеуқұйрықтарды құрамы 70-80% дейін глицирризиндік қышқыл компонентімен байытылған мия тамырының езіндісінен тұратын-биосластилинді беру организмнің басқа залалдандырушы әсерлерге қарсы тұратын күшін күшейтеді. Сонымен қатар, ішек лимфасында лейкоциттер мен жалпы белок құрамының төмендеуі салдарынан, қандағы эритроциттер мен гемоглабин концентрациясының мөлшерінің артуы тіркеледі. Ішек лимфа ағысының күшеюіне қарамастан, биосластилин енгізгенде лимфаның ақуыздарды тасмалдау жылдамдығы бәрібір төмендеген [49].

Бұл мәліметтер де біздің тәжірибемізде, уланған организмдегі жағдайында қосылыстардың өткір улы деңгейін анықтау үшін, біз келесі зерттеу жұмыстарын жүргіздік, мырыш, қорғасын және кадмий тұздарымен уланғаннан кейін БИВ-1, БИВ-7 қосылыстардың өткір улы деңгейінің өзгерістерін анықтадық. Бірінші топтағы қорғасын ацетатымен уланған егеуқұйрықтарда мынандай нәтижелер алынды, жаңа қосылыстар мен левамизол препаратының өткір улылығының деңгейінде өзгерістер байқалды. Мұнда жаңа қосылыстарға қарағанда левамизолдың максималды улылық деңгейі айқындалды. БИВ-1, БИВ-6 қосындыларында өткір улы деңгейінде аса өзгеріс болған жоқ. БИВ-5 қосындысы 3-есе өткір улылықты көрсетті.

Екінші топта мырыш сульфатымен уланған жануарларда өткір улығында айтарлықтай өзгеріс болды, мұнда да жаңа қосылыстарға қарағанда левамизол ең жоғарғы улылықты байқатты. БИВ-2 қосындысында улылық деңгейі 1,5 есе өзгерді. Бақылаумен салыстырғанда БИВ-7 және БИВ-5 қосындыларында 2-3 есе өткір улылығы анықталды.

Үшінші топта кадмиймен уланған жануарларда ең төмендегі көрсеткіштер байқалды. Бақылаумен салыстырғанда барлық қосылыстарда 2,5 есе өткір улылық деңгейі жоғарлады. Ауыр метал тұздарымен уландырған мен левамизолдың өткір улылық деңгейінің көрсеткіштері бірдей болды.

Қосылыстардың улы деңгейін анықтағаннан кейін, иммуностимулдаушы белсенділікке зерттеу жұмыстары жүргізілді. Ауыр металдар тұздарымен уландырғаннан соң, қанның лейкограммалық көрсеткіштерін қарастырдық.

Мырыш сульфатымен уланған топтағы егеуқұйрықтардың қанына жасалынған анализ жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің 1,8 есе азайғандығын және лейкоцитарлық формулада өзгеріс болғанын атап айтсақ, перифериялық қанға миелоциттер мен метамиелоциттер шығуының азаюын, таяқша ядролы нейтрофилдер санының 2 есеге артуын және сегмент ядролы нейтрофилдердің жоғарғы көрсеткіштерін байқадық. Сондай-ақ, эозинофилдер мен базофилдердің көрсеткіштері екі есе артты. Ал лимфоцитарлы көрсеткіш екі есе төмендеді. Мырыштың нәтижесі, лейкопения нейтрофилездің және лимфопенияның фонында анықталды.

Қорғасын тұзымен уланған топтағы егеуқұйрықтарға жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштері сондай-ақ жетілмеген гранулоцитті лейкоциттердің қанға шығуы да бақылаудағы көрсеткіштерден айтарлықтай төмен болды. Таяқшы және сегмент ядролы нейтрофилдер арасынан гиперсегменттелген ядролы және улы түйіршікті цитоплазма клеткалары байқалды. Эозинофил, моноциттердің саны күрт өскенімен бақылаудан асқан жоқ. Бұл организмдегі ауыр деструктивті процестердің көрінісі байқалды. Лимфоциттік көрсеткіштері 2-3 есеге күрт төмендеді. Сонымен, қорғасының әсері лейкопения нейтрофилездің және лимфопенияның фонында байқалды.

Кадмий хлоридімен уланған топтағы егеуқұйрықтар қанындағы жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштер 3 есеге төмендеп кетті. Айта кетер жайт, аталған топтармен салыстырғанда осы жануарлар лейкограммасында таяқша ядролы және сегмент ядролы нейтрофилдер санының өсу процесі және жетілмеген нейтрофилдердің перифериялық қанға шығуы байқалған жоқ. Ал, эозинофилдер мүлдем болған жоқ. Базофилдер санының 5-6 есеге және лимфоциттер санының артуы бақылаудағы жағдайдағыдан асып кетті. Сонымен, кадмийдің әсері, лейкопения нейтропения және лимфоцитоз фонында анықталды.

Үш ауыр металдар тұздарының қосындысымен уланған топтағы жануарларда да жалпы лейкоцитарлық көрсеткіштердің күрт төмендеуі байқалды. Атап айтсақ перифериялық қанға жетілмеген полинуклеарлардың шығуы: миелоциттер 32%-ке дейін, жас нейтрофилдер 6%-ке дейін. Ал, таяқша ядролы нейтрофилдер саны 5-6 есе өсті, сегмент ядролы нейтрофилдер

саны аса өзеріс көрсеткен жоқ. Қалған гранулоцитті лейкоциттер мүлдем болған жоқ, ал агронулоцитті лейкоциттер саны 9%-ке дейін, яғни 4-5 есеге төмендеді.

Ауыр иммунодепрессия синдромынан кейін егеуқұйрықтардың белсенділігі левамизол препаратын енгізгеннен кейін өсті. БИВ-4, БИВ-7 қосылыстардың иммуностимулдаушы белсенділігі левомизолмен салыстырғанда жалпы лейкоциттердің көрсеткіштері 1,1 және 1,5 есе жоғары болды. БИВ-4 және БИВ-7 қосындысы клетканың иммунитетін қалыпына келтіреді, левамизолда 1,6 есе өсті. Левамизол препараты Т-лимфоциттерінің санымен БИВ-1 және БИВ-5 иммуностимулдаушы әсері жалпы лейкоциттердің көрсеткіштеріне ұқсас болды. Ең жоғарғы имунореттеуші индекс БИВ-4 пен БИВ-7 қосылыстарында байқалды, салыстырмалы препараттан 1,4 есе артық болған. Себебі, жаңа пиперидинді қосылыстардың иммуностимулдаушы қаблетті левамизол препаратынан белсенділігі жоғары екені анықталды.

Микроб, жануар және өсімдік тектерінен шыққан биологиялық белсенді қосылыстарды-иммуностимулдаушы және имуномодуляторларды организмге енгіздіргенде имунды жауаптың қарқындылығы өзгереді. Бұл заттар антигендер, гаптендер болуы мүмкін немесе антигенді қасиеті болсада, иммунокомпетентті клеткаларға арнайы немесе арнайы емес әсерін тигізе алады. Кейбір имуномодулдаушы заттар химиялық жолмен синтезделеді. Солардың ішіне ең маңыздысы болып табылатын вакциндер және инфекциялық ауруларға немесе у заттарына (көп кездеседі) қарсы иммунитетті тудыруға арналған антигенді препараттар кіреді. Вакциндердің өзі тірі, өлтірілген және химиялық (микроорганизмдегілардың толық антигендері, олар балласт заттардан тазартылғандар) түрлеріне ажыратылады. Атидененің айтарлықтай мөлшері бар имунды сарысуларын (гамма-глобулиндерін) енгізу арқылы имунды жауапты күшейтуге боладындығы анықталған [154, 155].

Біздің зерттеу жұмысымызда 20 күн уландырғаннан кейін бақылаудың 60-шы күнінде кадмий лимфоциттердің тұрақты емес митоздың бөлінуіне әсер етті, ал мырыш тұрақты иммунодепрессивті синдром туғызбады. Тек қорғасын тұрақты депрессивті синдром туғызды. Сондықтан тәжірибеге осы жануарлар

алынды. Жануарлар организмдегісын қорғасын ацетатымен 20 күн уландырғаннан кейін жануарларда бақылау тобымен салыстырғанда жалпы лейкоциттердің көрсеткіші 4,2 есе төмендеген, осыған байланысты лейкоцитарлық формулалар да өзгеріске ұшыраған. Улану барысында лейкоцитарлық формула сол жаққа ығысқан; қанда таяқша ядролы нейтрофилдер және сегмент ядролы нейтрофилдер өскен, лимфоциттер көрсеткіштері кенеттен төмендеген. Сонымен қатар, нейтрофилдердің ядросы гиперсегменттелінген және түйіршікті улылық тән болып келеді. Эритроциттерінде базофилдық улы түйіршіктер байқалды. Қанның барлық көрсеткіштері организмнің қатты уланғанын көрсетті.

Салыстырмалы иммуностимулдаушы қосылыс левамизолды және БИВ қатарлы жаңа синтетикалық қосылыстарды енгізгенде келесі мәліметтер алынды. БИВ-3 қосылысы ең белсенді қосылыс болды, бақылау тобындағы егеуқұйрықтармен салыстырғанда жалпы лейкоциттердің саны 3,8 есе өсті және салыстырмалы препарат 3,1 есе белсенділік көрсетті. Жалпы лейкоциттер саны қалпына келді, лейкоцитарлық формуласы да қалыпты көрсеткішті көрсетті. Миелоциттер саны 0,9%, метамиелоциттер 2,9%, таяқша ядролы нейтрофилдері 8,4%-ке дейін төмендеді. Келесі иммуностимулдаушы препарат БИВ-7 қосылысы болып табылды. Ол БИВ-3 қосылысынан белсенділігі жағынан төмен болды, бірақ басқа қосылыстар мен салыстырмалы препараттан 1,5 есеге белсенділігі артты. БИВ-7 қосылысын енгізгеннен кейін физиологиялық ерітінді енгізілген бақылау тобымен салыстырғанда жалпы лейкоциттер көрсеткіші 1,9 есе өсті. Сәйкес осы қосылыстарды енгізгенде шеткі қанда да миелоциттер мен метамиелоциттер саны біршама байқалды. Лимфоциттер, эозинофилдер, базофилдер және моноциттер қалыпты көрсеткішті көрсетті. БИВ-1, БИВ-4, БИВ-5 қосылыстары салыстырмалы препарат белсенділігімен салыстырмалы. Олар жалпы лейкоциттер көрсеткішін бақылау тобымен салыстырғанда 1,3-1,4 есе жоғарлатты, бірақ салыстырмалы препарат белсенділік көрсеткен жоқ. Салыстырмалы препаратқа сәйкес ақ қандық денешік көрестекіші қалыпты жағдайға дейін жоғарлады. БИВ-2 қосылысы иммундыстимулдаушы белсенділік көрсеткен жоқ. Зерттелініп отырған қосылысты енгізгеннен бастап 14-32 күндері жануарлар өлімге ұшырады.

Зерттелініп отырған қосылыстар лимфоциттің қандай субпопуляциясына әсер ететінін анықтау үшін келесі зерттеу жұмыстарында, қорғасын тұзымен уланған егеуқұйрықтардың лимфоциттерінің белсенділігі төмендегені байқалды, ондағы Т және В лимфоциттері, Т-хелпер субпопуляциясы, әсіресе Т-киллер лимфоциттің саны күрт төмендеген. Зерттелініп отырған қосылыстар мен салыстырмалы иммундыстимулдаушы препарат левамизолды енгізгеннен кейін жоғарғы белсенділікті БИВ-3 қосылысы көрсетті. Ол салыстырмалы препаратпен салыстырғанда Т- және В-лимфоцитін 1,7 және 1,2 есе өсірді. Соған байланысты Т-хелпер және Т-супрессорда өсті. Бірақ қосылыстардың лимфоциттердің жеке-жеке субпопуляциясына әсер ету белсенділігін қарастырсақ, онда БИВ-4, БИВ-7 қосылыстары Т-лимфоциттердің популяциясына ең жоғарғы иммундыстимулдаушы әсер етті және салыстырмалы препараттан 1,6 есе асып түсті. Одан басқа БИВ-4 және БИВ-7 қосылысымен салыстырғанда Т-хелпер саны 1,3 және 1,6 есе өсті. Сонымен қатар, Т-хелпер/индуктор маңызын ескере отырсақ, иммунды реакцияда белсенділік және гуморальді және жасушалық иммунитеттің белсенділік қызметінің қалыптасуы жүріп отырады. Левомизолмен қатар және тек Т-лимфоциттердің санына әсер ететін, БИВ-1 қосылысының иммуностимулдаушы белсенділігін көрсетті.

Қорғасын тұзымен 10 күндік улануынан кейін егеуқұйрықтардың иммунды жүйесін бағалай отырып, нейтрофелеза және лимфопения фонында лейкопения көрінетін иммунодепрессивті синдромның пайда болған [200]. Лейкоциттердің төменгі көрсеткіші және лейкоцитарлы формуланың солға жылжуы, бақылаумен салыстырғанда байқалды. Егеуқұйрықтарда берік иммунды депрессивті шарқығаннан кейін 10 күндік салыстырмалы иммунореттеуші левамизол препаратымен және БИВ қатарлы синтетикалық қосылыстарды енгізілді. Келесі нәтижелер алынды, БИВ-7 қосылысы өте жоғары иммунды реттеуші белсенділікті көрсетті. Ол физиологиялық ертінді салынған жануарлармен салыстырғанда жалпы лейкоцитарлы көрсеткіш 1,9 есе жоғарлады және 1,5 мөлшерде БИВ-2 және БИВ-1 қосындысы тиімді болды; 3,6 және 1,4 есені көрсетті. Шеткі қанда жетілмеген полинуклеар және таяқша ядролы нейтрофилдер саны тө-

мендеді, лимфоцитарлы көрсеткіш бақылау топындағы егеуқұйрықтарға қарағанда 2,8 және левамизол енгізілген егеуқұйрықтармен салыстырғанда 1,1 есеге жоғарлады. Лимфоциттері саны қалыпты жағдайдағы егеуқұйрықтарға қарағанда жоғары болды. Эозинофилдер, базофилдер және моноциттер көрсеткіші, қалыпты көрсеткішке ұқсастығы байқалған. Ол бақылаумен салыстырғанда жалпы лейкоцитарлы көрсеткіші 1,4 есеге жоғарлады. БИВ-7 қосылысына БИВ-1 лейкоцитарлы формула көрсеткішін қалыпты жағдайға алып келді. Шеткі қанда лейкоциттер, метамиеоциттер, таяқша ядролы және сегмент ядролы нейтрофилдердің көрсеткіштері төмендеді. Лимфоциттер көрсеткіші бақылауға қарағанда 2,5 есеге көбейді және салыстырмалы препараттар енгізілген егеуқұйрықтарда лимфоцитарлық көрсеткіш жоғарлады. Бірақ лейкоцитарлы формулада жетілмеген полинуклеар саны төмендеді және лимфоциттер саны қалыпты көрсеткішке жақындады. Сол сияқты зерттелініп отырған химиялық заттардың БИВ-7 тестіленген қосылыстар ішінде өте жоғары иммунореттеуші белсенділік көрсетті. Ол бақылаумен салыстырғанда лейкоциттер саны 2 есе өсті және енгізілген антигенге жауапқа гранулоцитарлы және агрунулацитарлы лейкоциттердің жетілу жылдамдығын қалыпты жағдайда көрінген лейкоцитарлы формуланың жылжуын бастапқы күйге алып келген [201].

Біздің зерттеуімізде Т-киллер/супрессор және Т-хелпер/индуктордың барлық иммунореттеуші индексі саналған. Салыстырмалы препаратпен салыстырғанда БИВ-4 және БИВ-7 қосылыстарында иммунореттеуші индекс 1,4 есе жоғары болды. БИВ-1 қосылыс мен салыстырмалы препараты иммуностимулдаушы индексі бірдей болғаны анықталды. БИВ-4, БИВ-7 қосылыстардың иммуностимулдаушы белсенділігі левомизолмен салыстырғанда жалпы лейкоциттердің көрсеткіштері 1,1 және 1,5 есе болды. БИВ-4 және БИВ-7 қосылыстары клетканың иммунитетін қалыпына келтіреді, левамизол салыстырмалы препаратта 1,6 есе өсті. Левамизол препараты салыстырмалы препараты Т-лимфоциттерінің санымен БИВ-1 және БИВ-5 қосылыстардың иммуностимулдаушы әсері жалпы лейкоциттердің көрсеткіштеріне ұқсас болды. Сонымен, жасушалық және гуморальды иммунитетті күшейту белсенділігі бойынша БИВ-3 қо-

сылысының көрсеткіші левамизолдың көрсеткішінен кәдімгідей артық болды, БИВ-4 және БИВ-7 қосылыстардың көрсеткіштері левамизол препаратымен салыстырғанда белсендігі жоғары болды.

Сонымен, әдеби деректерде дәлелденіп көрсетілген табиғи пайда болған биологиялық белсенді қосылыстарға және иммунореттеуші құрылымға ие, организмнің экстремальді әсерінің төменділігін жоғарлататын, әсіресе, пиперидинді қосылыстарна аса қызығушылық тууда. Мұндай қосылыстарға пиперидинді құрамдас қатарлы иммунды реттеуші биологиялық белсенді қосылыстарда жатады [14, 15]. Өзінің құрамының арқасында пиперидинді қосылыстары организмнің қорғаныс күшіне онды әсер ететінгі [16], жаңа пиперидинді қосылыстардың әсерімен иммуностимулдаушылығын зерттегенде, қорғасын ацетатымен улау барысында Т-хелпер және Т–супрессор субпопуляциясымен салыстырғанда, левамизол препаратымен салыстырғанда, БИВ-3, БИВ-4, БИВ–7 қосылыстарының белсенділігі жоғары болды. БИВ–3 қосындысында Т- және В- лимфоцитарлық көрсеткіштерінің белсенділігінің артқандығы дәлелдейді.

Жүргізілген зерттеулерге негізінде төмендегідей түйіндер жасалды:

1. Ауыр металдар тұздарының рұқсатты шектеулі концентрациясы (РШК) 25 есе арттырылған мөлшерімен егеуқұйрықтарды 10 күн уландырғаннан кейінгі иммундық жүйесінің сандық көрсеткіштеріне әсерінде лейкограмма көрсеткіштерінде жетілмеген гранулоциттер шықан, миелоциттер 3%-ға, метамиелоциттер 2%-ға дейін жоғарлады, ал таяқша ядролы нейтрофилдер, моноцит, базофилдердің саны өскен, ал лимфоциттер саны бақылау жағдайындағы көрсеткіштерден аспады.

2. Рұқсатты шектеулі концентрациясы 50 есе арттырылған мөлшердегі қорғасын тұзы және мырыш тұзымен уланған егеуқұйрықтар лейкограммасындағы өзгерістер бір – біріне ұқсас болды. Нейтрофилез және лимфопения барысында лейкопения тіркелді. Кадмий тұзымен уланған жануарларда лимфоцитоз, нейтропения барысында лейкопения байқалды.

3. Мырыш, қорғасын, кадмий тұздырының қосындысымен уландыру кезінде, олардың ішіндегі бірінің уландыру әсері кү-

шейгені айқындалды, РШК 100 есе арттырғанда 5-6 тәуліктің ішінде жануарлар уланып өле бастады. Ал, сондай-ақ ауыр металдар тұздарымен РШК 75-100 есе арттырғанда жануарлар уланып өлімге алып келгені анықталған.

4. Мырыш, қорғасын және кадмий тұздарымен уланған егеуқұйрықтарда 60 күннің ішінде лейкоцитоз пайда болғанын көрсетеді. Осы ауыр металдардың үш тұзының қосындысымен уланғанда иммунодепрессивті синдромға ұшырағандығы байқалды.

5. Жанураларда левамизол мен жаңа синтезделген қосылыстардың әсерінен, РШК 50 есе арттырылған мырыш, қорғасын, кадмий және осы үш тұздың қосындысымен уландырғанда лейкограммаларының көрсеткіштері жоғары болғандығын көрсетеді, ал БИВ-1-7 қосындысын енгізгенде лейкограмма көрсеткіштері төмендегенін байқаймыз. Жаңа пиперидинді қосылыстардың әсерімен иммуностимулдаушылығын зерттегенде, қорғасын ацетатымен улау барысында Т-хелпер және Т-супрессор субпопуляциясында да левамизол препаратымен салыстырғанда, БИВ-3, БИВ-4, БИВ-7 қосылыстарының белсенділігі жоғары болды. БИВ-3 қосындысында Т- және В- лимфоцитарлық көрсеткіштерінің белсенділігінің артқаны айқындалды.

Қорыты келе, жекелеген және созылмалы түрде РШК байланысты ауыр металдармен уландырғанда егеуқұйрық организмдегісіның иммунофизиологиялық жағдайын салыстырмалы түрде бағалағанда, алынған материал ортаның стресстік факторларына организмнің резистентілікпен қамтамасыз етілуде табиғи пиперидинді биологиялық белсенді қосылыстардың ролі жөнінде ұғымын кеңейтеді. Ауыр металдардың жекелеген, біріккен қосындымен уланған және жаңа пиперидинді қосылыстарды енгізгенде егеуқұйрықтардың иммунологиялық күйі оның физиологиялық ерекшелігіне қатысты жүргізілген зерттеу жұмыстарының нәтижелері бекітілді, сонымен қатар табиғи БИВ-3, БИВ-4, БИВ-7 иммунореттеуші қосылыстардың қолдану нәтижелері ортаның экстремалды факторлар мен ауыр металдардың әсеріне шалдыққан адам мен жануарлар организмдегісіның бейімделу мүмкіншілігін жоғарлату әдістерін өндеуде қолдануға болады.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Величковский Б.Т. Экология человека. В чем главная проблема для России? // Вестник. РАМН. – 2002. – №9. – С. 6 – 11.
2. Хаитов Р.М. Молекулярно–клеточная физиология системы естественного иммунитета // Физиология и патология иммунной системы. – 2005. – №6. – С. 3 – 11.
3. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. Физиология иммунной системы и экология // Иммунология. – 2001. – №3. – С. 12– 16.
4. Бескемпирова К.Б., Кальянова О.А. Гигиеническая оценка загрязнений почвы вредными веществами в Восточно- Казахстанской области // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. – 2000. – № 3 – 4. – С. 60– 65.
5. Засорин Б.В., Юрченко В.И., Киек О.В. Иммунная система и ее роль в патогенезе заболевании пищеварительного тракта при контакте с соединениями тяжелых металлов // В сб. «Проблемы медицинской экологии». – Караганда, – 1995. – Т.2, – С. 175-177.
6. Проблемы загрязнения окружающей среды и токсикологии // под ред. ДЖ. Уэра. -М.: Мир, 1993. – С. 191.
7. Кривошеин Д.А., Муравей Л.А., Роева Н.Н. и др. Экология и безопасность жизнедеятельности: учебное пособие для вузов / под. ред. Л.А. Муравья. – 2000. – С. 67– 69.
8. Баевский Р.М. Методико–экологический мониторинг здоровья населения // В кн.: Медико–экологические проблемы Приаралья и здоровья населения. – Нукус, 1991. – С. 65– 68.
9. Галактионов В.Г. Иммунологический словарь. – М.: Академия, 2005. –160 с.
10. Dean. J., M.N. Draper, E.W.B. Smith and F. Spreafico. Immunotoxicology. – Geneva, – 2007. – P. 495-496.
11. Li W., Cai S., Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals // Environ. Health Criteria. – 2008. – Vol. 1, N 180. – P. 390.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – №5. – С. 4– 7.
13. Омарова М.Н., Жаркинов Е.Ж., Оракбай Л.Ж., Калимолдин М.М., Муслимова Г.А., Катчибаева А.С., Сулейменов Б.К., Карсакбаев А.Б. Загрязнения окружающей среды Восточно-Казахстанской области промышленными выбросами // Международный журнал по Иммунореабилитации. М., – 2009.– Т. 11,– №1. – С. 147– 148.
14. Юшков Б.Г., Черешнев В.А., Климин В.Г., Черешнева М.В. Иммунная система и регуляция физиологических функций: учебное пособие. – Екатеринбург, 2001. – С. 74-76.

15. Elinder G., Friberg L., Kjeisstrom T., Nordberg G., Oberdoerster G. Biological monitoring of metals // Geneva: WHO, 2008. – P. 78.
16. Талакин Ю.Н. Ранние проявления воздействия на организм низких концентраций свинца, ртути, марганца (к проблеме патогенеза, диагностики и профилактики микроинтоксикации тяжелыми металлами): // дисс.... докт. мед. наук. – Киев, 2009. – С. 339-340.
17. Абылайханова Н.Т. Адам және жануарлар физиологиясы: тері физиологиясы бөлімі оқу құралы. – Алматы, 2010. – Б. 25 – 26.
18. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения / под ред. Р.М. Хайтова. – М., 2001. – С. 105.
19. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Онищенко Г.Г., Алешкина В.А., Афанасьева С.С., Поспеловой В.В. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – С. 608.
20. Иммунодефицитные состояния / под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб., 2000. – С. 557.
21. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. / СПб.: Изд-во «Фолиант», 2002. – С. 416.
22. «Большой практикум по физиологии человека и животных» / под ред. проф. А.Д. Ноздрачева // В 2 т. – М.: Изд. Центр «Академия», 2007. – Т. 2. – С. 173– 177.
23. Торманов Н.Т., Төлеуханов С.Т. Адам физиологиясы. / Алматы: Қазақ университеті, 2007. – 86 –88 б.
24. Сәтбаева Х.Қ., Өтепбергенов А.А., Нілдібаева Ж.Б. Адам физиологиясы. / Алматы: «Дәуір», 2005. – Б. 198 – 207.
25. Төлеуханов С.Т. Қалыпты физиология. / Алматы: Қазақ университеті, 2008. – 56 б.
26. Schatton T., Schütte U., Frank N.Y. et al. Modulation of T-cell activation by malignant melanoma initiating cells // Cancer Res. – 2010. – № 70(2). – P. 697– 708.
27. Руднев С. Г., Романюха А. А., Яшин А. И. Развитие Т-системы иммунитета и задача оптимального распределения ресурсов // В кн.: Геронтология in silico: Становление новой дисциплины (математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / под ред. Г. И. Марчука и др. – М., 2007. – С. 419– 452.
28. Духанин А.С., Лукьянов С. В., Середа Е.В., Белоусов Ю.Б. Фармако-биохимический подход к назначению препаратов Теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2002. – С. 42.
29. Aubier M., Barnes P.J. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors // Eur. Respir. J. – 1995. – Vol. 8, № 3. – P. 457 – 462.
30. Forsberg E.C., Passequé E., Prohaska S.S. et al. Molecular signatures of quiescent, mobilized and leukemia-initiating hematopoietic stem cells // PLoS, – One 2010. – №5 (1). – P. 87– 85.
31. Bao S., Wu Q., McLendon R.E. et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. Nature 2006. – 444(7120). – P. 56 – 60.

32. Базарный В.В, Макеев О.Г, Селянина О.Н, Улыбин А.И, Зубанов П.С. Иммуномодуляция функциональной активности фибробластов in vitro рибомунилом // Вестник Уральск. мед. академ. наук – 2006. – №4. – С.45– 46.
33. Базарный ВВ, Щекоткин П.И, Тихонина Е.А, Валамина И.Е, Исайкин А.И, Селянина О.Н, Шешенина А.В, Крохина Н.Б, Бердюгина О.В. К вопросу об участии иммунной системы в восстановительных процессах // Материалы V конф. иммунологов Урала «Иммунология Урала» – 2006. – №1(5) – С. 2.
34. Онищенко Г.Г., Алешкина В.А., Афанасьева С.С. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Поспеловой. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – С. 608.
35. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 5. – С. 196 – 203.
36. Ahmad M., Rees R.C., Ali S.A. Escape from immunotherapy: possible mechanisms that influence tumor regression / progression. Cancer Immunol. Immunother. 2004. – 53(10) – P. 844 – 54.
37. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г Лолорамладшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. Пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – С. 806.
38. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы // Иммунология. – 2002. – Т.23, №3. – С. 132 – 137.
39. Агаджанян Н.А., Тель Л.З., Цырлин Б.И. и др. Физиология человека / Алма – Ата, 1992. – С. 346.
40. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. / Т. I-II. С.-Петербург. изд-во «Наука», 2001. – С. 98 – 109.
41. Экологическая антология «Город XXI века» / под ред. Т. Костиной. Алматы, изд-во «Наука», 1999. – С. 125– 131.
42. Рвеич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. Введение в экологическую эпидемиологию: учебное пособие. / М.: Изд-во МНЭПУ, 2001. – С. 264-266.
43. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и экологическая обусловленность патологии человека: Аналит. Обзор / ГПНТБ СО РАН–Новосибирск. (Сер. Экология. Вып. 68), 2003. – С.138-142.
44. Тастамбекова Ж.К. Өскемен қаласындағы өндірістік аймақтардың адам денсаулығына әсері // Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ 75-жылдығына арналған жас ғалымдар мен студенттердің «Ғылым әлемі» III Халықаралық конгресі. Алматы, 28-30 сәуір 2009. – Б. 130 – 131.
45. Батоев В.Б., Цыденова О.В., Нимацыренова Г.Г., Палицына С.С. Стойкие органические загрязнители в бассейне озера Байкал // Аналит. обзор. ГПНТБ. Сер. экол. – Новосибирск, – 2004. – Вып. 75. – С. 110.
46. Панин М.С. Влияние техногенных факторов и агрохимической деятельности человека на содержание, миграцию тяжелых металлов

- в системе «почва-растение» // Состояние и рациональное использование почв республики Казахстана: Сб. мат-лов научн-тех. Конф. Алматы, 1998. – С.76-79.
47. Калдыбаев Б.К. Эколога – генетическая оценка последствий загрязнения агроценозов восточной части зоны земледелия Иссык-Кульской области. автореферат дисс. канд. биол. наук. – Алматы, – 2000. – С. 28-30.
 48. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов // Пер. с англ.; под ред. Х. Зигеля, А. Зигель М.: Мир, – 1993. – С. 33.
 49. Агаджанян Н.А. Экология человека: проблемы: Арал и здоровья населения // Медико-экологические проблемы Приаралья и здоровья населения: Сб. науч. тр. Нукус, 1991. – С. 9–11.
 50. Сороковикова Л.М., Синюкович В.Н., Голобокова Л.П., Чубаров М.П. Формирование ионного стока Селенги в современных условиях // Водные ресурсы. – Т. 27. – № 5. 2000. – С. 560 – 565.
 51. Виноградов В.И. Химические аллергены. Окружающая среда и их влияние на здоровье человека // М.: ВИНТИ. – 1985.- С. 58.
 52. Сабырбек Ж.Б. Иммундық клеткаларға ауыр металлдардың әсері // әл-Фараби атындағы ҚазҰУ 75-жылдығына арналған жас ғалымдар мен студенттердің «Ғылым әлемі» III Халықаралық конгресі. Алматы, 28-30 сәуір 2009. 207-208.
 53. А.В. Чигаркин. Геоэкология и охрана природы Казахстана. / Алматы: КазНУ им. аль-Фараби – 2003. – С. 350-356.
 54. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. В 2-х томах. / под. ред. Л.К. Исаева, – М: Янус-К, – 1997. – С. 345 – 347.
 55. Давыдова В.И. Биохимические токсическое действие кадмия. – Вопросы питания, показатели крови и мочи у рабочих свинцово-цинкового производства. // Гигиена труда и профессиональных заболеваний. – 1991. – №8. – С. 32– 34.
 56. Holey T.J., Cartwright F.D. pharmacology and toxicology of potassium perchlorate and remiuv trichloride. J.// pharmacol., Sci., 1968. – P.67-69.
 57. Черешнев В.А. Экология иммунитета, здоровье. Иммунология. – 2000. – №16. – С. 10.
 58. Алиновская Ю.Б. Обратимость некоторых физиологических показателей при хронической интоксикации ионами кадмия // Материалы конференции молодых ученых Северного Кавказа по физиологии и валеологии. – Ростов- на – Дону, – 2000. – С. 3 – 5.
 59. Пашкевич И.А., Успенская Ю.А., Нефедова В.В., Егорова А.Б. Анализ ядрышкового аппарата клеток костного мозга при свинцовой интоксикации // Гигиена и санитария, 2002. – №4, – С. 58–59.
 60. Долгих И. В. Основы иммунопатологии: учебное пособие.-Ростов – на – Дону: изд-во «Феникс», 2007. – С. 8 – 10.
 61. Шубик В.М., Петленко С.В., Смирнов В.С. Иммунная система человека в экстремальных климатозокологических условиях // Иммунодефицитные состояние (под. ред В.С. Смирнова и И.С. Фрейдлин). – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2000. – С. 237– 289.

62. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Лампека Е.Г. К механизму материальной кумуляции тяжелых металлов в организме белых крыс // Гигиена труда. – Киев, 2001. – Вып. 32. – С. 219– 230.
63. Тулеуханов С.Т., Свамбаев Е.А., Гумарова Л.Ж. Влияние солей тяжелых металлов на картину периферической крови крыс // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2006. – №3 (29), – С. 36– 41.
64. Келина Н.Ю., Безручко Н.В. Оценка влияния факторов риска окружающей среды на организм человека: учебное пособие. / Пенза: Изд- во Пенз. технол. Ин-та, 2003. – С.68.
65. Алиновская Ю.Б. Обратимость некоторых физиологических показателей при хронической интоксикации ионами кадмия // Материалы конференции молодых ученых Северного Кавказа по физиологии и валеологии. – Ростов- на Досед, – 2000. – С. 3 – 5.
66. Агаджанян Н.А. Экология человека: проблемы: Арал и здоровья населения // Медико-экологические проблемы Приаралья и здоровья населения: Сб. науч. тр. Нукус, 1991. – С. 9–11.
67. Черных Н.А. Влияние различного содержание цинка, свинца и кадмия в почве на состав и качество растительный продукции. // М.: -1- 1988. С. 36-45.
68. Колбай И.С., Мурзахметова М.К., Тлепбергенова Л.Н. и др. Состояние ионов ряда металлов // Мат. 1-й Международн. Конф. По проблемам формирования здорового образа жизни в рамках стратегии «Казахстан-2030» Астана, 1998.- С. 148 – 149.
69. Серегин И.В., Иванов В.Б. Физиологические аспекты токсического действия кадмия и свинца на высшие растения // Физиология растений. – 2001. – Т.48. – №48. – С. 606 – 630.
70. Guo G., Marhner H. Uptake, distribution and binding of cadmium and nickel in different plant species. //Plant. Nutr. – 1995. – Vol.18., № 12. – P. 2691 – 2706.
71. Богомазов М.Я., Волкова Н.А. Особенности метаболизма кадмия при различных путях его поступления в организм // Гигиена и санитария. – Москва. Медицина, 1984. – № 5. – С. 100.
72. Основы аналитической токсикологии. «Всемирная организация здравоохранения». / Женева, 1997. – С. 124–129.
73. Zin Zongpring, Ma Zhuo, Zi Wenfan, Cheng Xuefeng, Hui Tianchao.Kansenshogaku zassi // J.Jap.Assoc. Infec. Diseases. – 1997. – №4. – P. 546–553.
74. Худолей В.В. Экологически опасные факторы // Известия Алматы. «Гылым» 1996. – № 4. – С. 74 – 78.
75. Булекбаева Л.Э., Ханурин М.Р., Алибаева Б.Н., Ахметбаева Н.А. Лимфогемодинамика крыс при хронической кадмиевой интоксикации // Материалы IV съезда Физиологов Казахстана Физиологические основы здорового бораза жизни. Астана – Караганда, – 1999. – С. 146.
76. Шалахметова Т.М., Ходоренко А.В., Аскарова Ш.И. Морфометрическое исследование клеток паренхимы печени в онтогенезе в условиях хронической интоксикации солями тяжелых металлов // Известия. МОН РК, НАН РК. 1999. – №3 – С. 110 – 117.

77. Kotsanis N., Iliopoulou-Georgudaki J., Kapata-Zoumbos K. Changes in selected hematological parameters at early stages of the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, subjected to metal toxicants: arsenic, cadmium and mercury // *J Appl. Ichthyol.* – 2000. – № 16. – P. 276–278.
78. Абдрешов С.Н., Демченко Г.А. Влияние хлорида кадмия и энтерсорбента на димфо-динамику и состав лимфы // *Известия НАН РК. Серия биол. и медицинская*, – 2004. – №1. – С. 40-45.
79. Булекбаева Л.Э., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н., Койбасова Л.У. Влияние кадмиевой интоксикации на транспорт лимфы и ионный состав крови у крыс // *Матер. междуна. науч.-практ. конф., посв. 30-летию КарГУ «Актуальные проблемы экологии» Караганда*, 2002.- С. 67-69.
80. Кольбай И.С., Джусупбекова Б.А., Сейткулова Л.М. и др. Скрининг ряда биологически активных веществ по их действию на уровень протеолитической активности гомогенатов тканей различных органов // *Биотехнология. Теория и практика*, 2000. – № 1 – 2. – С. 92 – 94.
81. Умирзакова К.К. Коррекция кадмий – индуцированных изменений лизосомальных мембран препаратами растительного происхождения. автореф. к.б.н. диссер. На соиск. уч. ст. к.б.н. – Алматы, 1997. – С. 8-12.
82. Мурзахметова М.К., Турмухамбетова В.К., Утегалиева Р.С., Мирошкина Т.Н. Роль биогенных индоламинов в повышении резистентности клеточных мембран при действии солей свинца и кадмия. // *Международная научно – практическая конференция, посвященная к 10- летию РК. Алматы.* – 2001. – С. 234.
83. Гильденскольд Р.С., Новиков Н.Г., Хамидулин Р.С. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм // *Гигиена и санитария. М.: мед.* 2003. – №5–6. – С.6-9.
84. Сейткулова Л.М., Кольбай И.С. Кадмий иондары мен биопластлиннің біркатар ткандердің протеолиздік белсенділігіне және қанның ақуызы мен клетканың құрамына in-vivo жағдайындағы әсері // *ҚР БҒМ Хабарлары, биология және медицина сериясы.* 2001. – № 3. – Б. 71 – 75.
85. Kehoe R.A., Chelok J., Largent E.J. / The concentrations trace metals in drinking water. *J. Am. Water Works.* 1994. – P 36-37.
86. Кольбай И.С., Ибадуллаева С.Ж. Системный анализ кардиогеомодинамики у жителей различных регионов Приаралья // *Известия МН-АН РК. Сер.биол. и мед.* – 1997. –№ 4. – С. 46–56.
87. Жумадилова А.К., т.ғ.к., Яхия Ж, Сугурбекова Б. Ауыр металдар олардың адам денсаулығына әсері Материалы междуна. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы экологии», – Караганда, – 2018. – С. 215-218.
88. Тертяков Л.И., Семчук Н.Н. О механизме токсического влияния соединения тяжелых металлов // *Тез. Докл. Междуна. Конф. 1 «Экология и жизнь-2000» – Великий Новгород*, – 2000. – С.71.

89. Намазбаева З.И., Мукашева М.А., Пудов А.М. и коллектив авторов. Определение содержания тяжелых металлов в объектах окружающей среды и биоматериалов на атомно-абсорбционном спектрометре МГА-915. – Астана, 2007.
90. Binkova B., Erin A.N., Sram R.J., Topinka J. Lipid peroxidation induced changes in physical properties of annular lipids in rat brain synaptosomal membranes // *Gen. Physiol. Biophys.* – 1990. – Vol. 9, N 3. – P. 311.
91. Ким Т.Д., Ташенов К.Т., Иргалиева Л.А., Бахтиозина Р.Р. резорбции ацетата свинца и хлористого кадмия в кишечнике // *Материалы междуна. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы экологии»*, – Караганда, – 2002. – С. 224-225.
92. De varenes A., Torres M.O. Effects of heavy metals on the growth and mineral composition of metal hyperaccumulation // *J.Plant Nufr.* –1996. – Vol. 19, № 5. – С. 669 – 676.
93. Кулыкбаев Г.А., Дюсембин Х.Д., Конакбаева А.Е. Содержание кадмия, свинца и меди в крови и грудном молоке родильниц, проживающих в зоне экологического напряжения (например, Балкаш и г. Караганда) // *Физиология человека*. 2002. – Т. 28, №3 – С. 140-141.
94. Конакбаева А.Е. Содержание токсических металлов в крови и грудном молоке родильниц, проживающих в зоне функционирования промышленного комплекса // *Меж. Научно-практ. конф., посвящ. к 10 летию РК.* – Алматы, 2001. – С. 194.
95. Карынбаев Р.С., Макашев Е.К., Ким Т.Д. Исследование желчеделительной функции печени при действии соли свинца *in vivo* 5 съезд физиологов Казахстана // «Физиология, адаптация, стресс», 2000. – С. 154-156.
96. Сатпаева Х.К., Алибекова М.И. Влияние свинца и природных детоксикантов на системы крово – и лимфообращения // *Мат. IV Съезда физиологов Казахстана Физиологические основы здорового образа жизни*. Астана-Караганда, 1999. – С. 82.
97. Матюхин В.А., Разумов А.Н. Экологическая физиология человека и восстановления медицина / под ред. И.Н. Денисова.-М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, –1999. – С. 278–279.
98. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Покровская Т.Н., Билько Т.А., Лампека Е.Г. Сравнительная оценка иммунотоксического действия свинца на нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты периферической крыс в опытах. *in vivo* и *in vitro* // *Проблемы медицины праці.* – К., – 1998. – С. 149 – 159.
99. Егорова Г.М., Иванов Н.Г., Саноцкий И.В. К вопросу о специальности действия свинца токсикология новых прои. хим. веществ, 1966. – Вып. 8. – С. 3.
100. Мамбеева А.А. Поражение желудочно-кишечного тракта при свинцовой интоксикации. Любченко П.Н. Интоксикационные заболевания органов пищеварения. / Воронеж: Изд-во «Воронежского университета», 1990. – С. 181-185.

101. Ташенов К.Т., Карынбаев Р.С., Макашев Е.К. Влияние цеолита на желчеотделительную функцию печени при свинцовой интоксикации // Известия МОН РК. НАН РК. – 2001. – № 1. – С. 58 – 63.
102. Аюпова Р.С., Ташенов К.Т., Кауынбаев Р.С., Макашев Е.К. Функциональное состояние печени при воздействии на организм солей тяжелых металлов // Известия МОН РК, НАН РК сер. биол. и мед. – 2001. – № 4. – С. 17-22.
103. Карынбаев Р.С., Макашев Е.К., Ким Т.Д. Исследование желчеотделительную функцию печени при действии соли свинца *in vivo*. 5 Съезд физиологов Казахстана // «Физиология, адаптация, стресс» – Караганда, – 2003. – С. 154 – 156.
104. Абеуова О.А. Изменение микроэлементного обмена в тканях при свинцовой интоксикации // Мат. IV съезда физ-ов Казахстана. Астана-Караганда, –1999. – С. 303.
105. Schatton T., Murphy G.F., Frank N.Y. et al. Identification of cells initiating human melanomas. // Nature, 2008. – 451(7176): – P. 345-9.
106. Хажеева З.И., Урбазаева С.Д., Тулохонов А.К. и др. Тяжелые металлы в воде и донных отложениях дельты р. Селенга // Геохимия. 2005. – № 1. – С. 105–111.
107. Кроль М.Ю. Влияние серы и комплекса микроэлементов на кумуляцию тяжелых металлов в организме животных // Актуальные проблемы вет. науки: тез. Докл. Москов. гос. акад. вет. мед. и биотехнология. – Москва, 1999. – С. 81-83.
108. Кузьмичева Л.В., Киселева Р.Е. Влияние свинца на показатели эндотоксикоза в плазме крови водителей // Экология и жизнь: Сборник материалов III Международной научно-практической конференции. Ч.1-Пенза, 2000. – С.56–58.
109. Илюхина Л.Е. Влияние малых доз свинца на гемо-и лимфокогуляция. Автореферат на соис. уч. ст. к.м.м. Алма-Ата, 1987.– С. 1-2.
110. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Покровская Т.Н., Александров Л.Г., Андрусишина И.Н., Дудко И.А. Влияние соединения тяжелых металлов из окружающей среды на состояние иммунной системы у механизаторов сельского хозяйства // Довкілля та здоров'я. – 2002. – №1(20). – С.6 –11.
111. 111. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Исмаев Х.И. Иммунные механизмы системной деятельности организма // Экологическая иммунология М.: Изд-во. ВНИРО, – 2008. – С. 219.
112. Синдирева А.В., Трубина Н.К. Поступление тяжелых металлов в организм животных и их влияние на изменение биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени кроликов // Матер. конф. «Актуальные проблемы экологии». – Караганда, – 2002. – С. 280-282.
113. Покровский В.А. Сравнительная оценка чувствительности в различных морфологических методов изучения гонодатоксического эффекта тяжелых металлов // Гигиена. Свинец. М.: Медицина, 1999. – С. 363-364.

114. Жетписбай Д.Ш., Кагазбекова Г.А., Айтуганова Ш.Ж. Загрязнение воды реки Сырдария свинцом, титаном, хромом и никелем // Вестник КазНМУ, – 2006. – №2. – С.169.
115. Погодаева Т.В., Смирнов В.В., Смирнова-Залуми Н.С., Титова Е.Ю. 1998. Тяжелые металлы (Zn, Fe, Cu, Mn, Pb) в тканях и органах байкальского омуля // Сибирск. экол. журн. 2000. – № 5. – С. 477–483.
116. Nordberg M., Winblad B., Basun H. Cadmium concentration in blood in an elderly urban population // Biometals, 2000, – Vol. 13, №4. – С.311–317.
117. Noonan C.W., Sarasua S.M., Campagna D., Kadhwa S.J., Lybarger J.A., Muller Patricia W. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers // Environ. Health Perspect, 2002, –Vol. 10, №2. – С. 151– 155.
118. Ozcaglar Hasan U., Agirdir B., Dinc O., Turhan M., Kilincarslan S., Oner G. Effect of cadmium on the hearing system // Acta otolaryngol, 2001. –Vol. 121, N3. – С.393–397.
119. Мурзахметова М.К., Кольбай И.С., Бахтиярова Ш.К., Турмухамбетова В.К., Утегалиева Р.С. Накопление ионов Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} тканей крыс и их влияние на состояние клеточных мембран // Вестник КазГУ 2001. Сер.экол.–№3.–С.36–42.
120. Калдыбаева Б.К. Эколого-генетическая оценка последствий загрязнения агроценозов восточной части зоны земледелия Иссык-Кульской области. автореф. к.б.н. дисс. – Алматы, 2000. – С. 28.
121. Тулеуханов С.Т., Бактыбаева Л.К., Свамбаев Е.А., Гумарова Л.Ж. Иммунологические показатели периферической крови крыс и костного мозга мышей при интоксикации солями тяжелых металлов // IV Конгресс обогатителей стран СНГ. Московский государственный институт стали и сплавов (технологический университет) 28 – 30 марта 2007 г. Сборник материалов. Том 1, – С. 229–231.
122. Сидаренко Г.И., Можаяев Е.А. Санитарное состояние окружающей среды и здоровья населения. / М.: Медицина, 1987- С. 128.
123. Думбрава В.А., Цуркан С.И., Лупашко Ю.А., Москалю Ю.В., Гельмич Т.Э. Показателей иммунного статуса как критерий оценки экологической ситуации // Перспективные информационные технологии и проблемы управления рисками на пороге нового тысячелетия: Материалы Международного экологического симпозиума. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 243–246.
124. Харкевич Д.А. Фармакология. учебник для вузов. / М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. С. – 125–136.
125. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Скальный А.В. и др. Цинк в питании человека: физиологические потребности и биодоступность // Вопросы питания, 2002. –Т. 71, №3. –С. 46–51.
126. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. // Иммунология, 2003. – №4, С. 196–203.

127. Stoltzfus R.J. New evidence of iron and zinc interplay at the enterocyte and neural tissues // *J. Nutr.* 2004. – 134: 6 – P. 1295–8.
128. Solomons N.W., Cousins R.J. Zinc. In Solomons N.W., Rosenberg I.H. (eds). Absorption and malabsorption of mineral nutrients. // Alan R Liss. New York, – 2004. – P. 125–197.
129. Peres J.M., Bureau F., Neuville D., Arhan P., Bougle D. Inhibition of zinc absorption by iron depends on their ratio // *J Trace Elem Med Biol*, – 2001. – № 15: 4. – P. 237–41.
130. Olivares M., Pizarro F., Ruz M. New insights about iron bioavailability inhibition by zinc // *Nutrition*, – 2007. – № 23: 4. – P.292–5.
131. Olivares M., Pizarro F., Ruz M. Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans // *Biol Trace Elem Res.* – 2007, – Vol.117, №1–3. – P.7–14.
132. Berger J., Ninh N.X., Khan N.C., Nhien N.V., Lien D.K., Trung N.Q., Khoi H.H. Efficacy of combined iron and zinc supplementation on micronutrient status and growth in Vietnamese infants // *Eur J Clin Nutr*, – 2006. – № 60: 4. – P. 443–54.
133. Wasantwisut E., Winichagoon P., Chitchumroonchokchai C., Yamborisut U., Boonpradern A., Pongcharoen T., Sranacharoenpong K., Russameesopaphorn W. Iron and zinc supplementation improved iron and zinc status, but not physical growth, of apparently healthy, breast-fed infants in rural communities of northeast Thailand // *J Nutr*, – 2006. – №136: 9. – P. 2405–11.
134. Rink L., Gabriel P. Zinc and the immune system // *Proc Nutr Soc.* – 2000. – №59: 4. –P. 541–52.
135. Л. А. Щеплягина. Цинк в педиатрической практике. / М: Медпрактика, – 2001. – 25 с.
136. Wieringa F.T. et al. Combined iron and zinc supplementation in infants improved iron and zinc status, but interactions reduced efficacy in a multicountry trial in Southeast Asia // *J. Nutr*, – 2007. –№ 137: 2. – P. 466–71.
137. Нефедова В.В., Егорова А.Б. Мутагенез, индукция клеточной гибели и окислительного стресса при цинковой интоксикации // *Гигиена и санитария*, – 2002. –№ 4, – С. 35-38.
138. Banner K.H., Page C. P. Immunomodulatory actions of xanthines and isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* — 1995. –V. 50. – P. 286–292.
139. Хаитов Р. М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. / М.: 2000. – 430 с.
140. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. / М.: АПП «Джангар», 2000. – С. 184.
141. Корнева Е.А. Иммунофизиология-истoki и современные аспекты развития // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000. – №8. – С. 36-38.
142. Rouabah L., Evans T.J. Brittmaric Sandstrom Micronutrient interactions: effects on absorbtion and bioavailability // *British Journal of Nutrition*, 2005. – №85. – P. 181–5.

143. Функционально замещенные моно- и бициклические пиперидины: синтез, превращения и свойства. Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Алматы, 2006. – С. 68–70.
144. Хаитов Р.М., Гушин И.С., Пинегин Б.В., Зебреев А.И. Экспериментальное изучение иммуностимулирующей активности фармакологических препаратов // Вестник Фармакологии. Комитета, – 2000. – №1. – С.31–36.
145. Т.М. Досаев, Т.С. Қосманбетов, Ү.Ж. Жұмабаев Иммунология жүйесі организмдегіларның қызметінің анатомиясы және эмбриогенезі. / Алматы, 2007. – Б. 5-7
146. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. / Екатеринбург, 2002. – С.34.
147. Хаитова Р.М. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения. / М.: Медицина, – 2001. – С.105.
148. Иммунодефицитные состояния / под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб: 2000. – С.557.
149. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. – Ростов – на – Дону: «Феникс», 2005. – С. 448.
150. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. / М.: Медицина, 2003. – 367 с.
151. Новиков Д.К. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей. М.: «МИА», 2006. – 353 с.
152. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клиническая аллергология / М.: Медицина, 2001. – С. 205.
153. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И. и др. Профилактическая иммунология. / Москва-Тверь: ООО Изд-во «Трида», 2004.– С. 448.
154. Frank N.Y., Pendse S.S., Lapchak P.H. et al. Regulation of progenitor cell fusion by ABCB5 P-glycoprotein, a novel human ATP-binding cassette transporter. J. Biol. Chem. 2003; 278(47): 47.
155. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В. Иммунодефицитная и иммунозависимая патология: проблема причины и следствия. // Иммунология. 2008. – №4. – С. 12–13.
156. Новиков П. Д., Коневалова Н. Ю., Титова Н. Д. Принципы оценки иммунного статуса и диагностики иммунодефицитных болезней // Иммунология, – 2005. – №2. – С.8-22.
157. Аллергология. Т. 1, 2. / под ред. Г.Б. Федосеева, СПб: «Нордмед-Издат». 2001. – С. 530.
158. Лолор Г., Фишер П., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология – М., Практика, 2000, – С. 784.
159. Клинические рекомендации. Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 228.
160. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей. / СПб.: Политехника, 2001. – С.251.

161. Онищенко Г.Г., Алешкина В.А., Афанасьева С.С., Поспеловой В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – С. 608.
162. Борисова Т.К. Клеточные механизмы иммунного ответа на Т-независимые антигены // Успехи современной биологии. – 2002. – №6, – С. 608–618.
163. Сидорова Е.В. Что нам известно о В-клетках // Успехи современной биологии. – 2006. – №3, – С. 227–241.
164. Иммунокорригирующие возможности масла корня лопуха в условиях модели токсического гепатита // Аллергология и иммунология – Москва, издательство «Медицина-Здоровье», 2006. – Том 7, №1. – С. 103.
165. Черешнев В.А. Иммуитет человека и общества. Изд. 2-е, доп. / Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – С. 316.
166. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. Изд-во «Наука». Петербург, 2001.– С. 253–256.
167. Babu K.S., Arshad S.H., Holgate S.T. Лечение аллергических заболеваний с помощью анти-IgE-антител: новые данные // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т.3, №1. – С. 14–23.
168. Клиническая иммунология и аллергология. / под ред. Г. Лолор, Т. Фишера, Д. Адельмана. М.: Практика, 2000. – С. 23-29.
169. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. / СПб.: «Фолиант», 2002. – С.416.
170. Хацкель С. Б. Аллергология в схемах и таблицах. / Санкт-Петербург, 2000. – С. 123-125.
171. Новиков Д.К., Новикова В.И., Сергеев Ю.В. Иммуноterapia, иммуноткоррекция, иммуномодуляция // Иммунопатология, аллергол., инфектол. – 2002. – №3 – С. 7–18.
172. Сепиашвили Р.И. Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т.2, №1 – С. 39–45.
173. Бочкарев Е.Г., Сергеев Ю.В. Влияние на иммунную систему препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами // Иммунопатология, аллергол., инфектол. – 2000. – №4 – С.8–14.
174. Ширинский В.С., Старостина Н.М., Сенникова Ю.А. и др. Проблемы иммуностимулирующей терапии с позиций доказательной медицины // Медицинская иммунология. 2000; Т.2. – №1. – С. 17–24.
175. Diehn M., Cho R.W., Lobo N.A. et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. Nature. – 2009. – 458(7239). – P. 780–3.
176. Взрослые: 1,0-2,5 (по данным института иммунологии), журнал // «Иммунология» 2003. – №5. – С. 45–49.

177. Караулов А.В. (ред.) Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие. / М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – С. 651.
178. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. / М.: ООО «Медицинское информационное агентство» – 2003. – С. 604.
179. Ярилин А.А. Иммунология. М.; Медицина: 1999. – С. 608.
180. Shibata H. Et.al Distribution, absorption and excretion of ^{198}Au -colloid and $^{51}\text{CrO}_4$ in the chick autors transl. // Radioisotopes, 1999. – oct.15, 28 10: P.618–230.
181. Бактыбаева Л.К., Кабдраисова Ю.В., Свамбаев Е.А., Тулеуханов С.Т., Исакова Т.К. Фомичева Е.Е, Пралиев К.Д. Замещенные моно- и бициклические пиперидины как потенциальные иммуностимуляторы. // Известия научно-технического общества «Кахак», 2006 – №2(15). – С. 69 – 77.
182. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. / М.: Мир. 2000. – 581 с.
183. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Димитрюк С.В. и др. Справочник по иммунотерапии для практического врача. С.-Петербург; диалог. 2002. – С. 36 – 41.
184. Чередеев А.И. Исследование спонтанных розеткообразующих клеток периферической крови человека // Лаб. дело, 1976. – №6. – С. 350–354.
185. Редькин Ю.А., Соколова Т.Ф., Зубахин А.А. Способ выделения клеток крови для одновременной постановки реакций миграции лейкоцитов, розеткообразования и бластной трансформации // Лабораторное дело, – 1982, №2. – С. 110–111.
186. Caranx N., Hey A., Thierry., Human autologous rosettes // Cell. Immunol–1981–Vol. 64.– P. 312–323.
187. Ф.С. Адонкин, И.В. Тарасюк Способ определения В-лимфоцитов. Здравоохранение. / Белорусий, 1992. – С. 44.
188. Беленкин А.А. Статический биологий. / Москва, – 1961. – С. 34–36.
189. Нұрғалиев Ж.Н., Нұрғалиева Қ.Ж. Қалыпты физиология бойынша практикум. / оқу құралы өнд., толықт., 2 бас.- Алматы: Қазак университеті, 2004.– 61б.
190. Несіпбаев Т. Адам және жануарлар физиологиясы. / Сұрақ-жауап.- Алматы: «Ғылым» ғылыми баспа орталығы. – 2005. – Б. 24 – 25.
191. Гурин В.Н. Физиология человека и животных практический работа для студентов. – 2002. – С. 120.
192. Практические занятия по курсу «Физиология человека и животных» / под общ. Ред. Р.И. Айзмана, И.А. Дюкарева. – Новосибирск: Изд-во. Сиб. Унив., 2003. – С.120.
193. Орлов Р.С. Нормальная физиология: учебник / Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. М.: Гэотар – медиа, 2005. – С.159–162.
194. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А. и др. Начала физиологии. / СПб.: 2001. – С. 629–696.

195. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А. В сб: Роль иммунобиологических препаратов в современной медицине. Уфа: 1995. – С. 36.
196. Каральник Б.В., Лещенская Л.Ц. Приготовление стабильных эритроцитарного реагента для выявления Е-розеткообразующих клеток человека // Иммунология. – 1981. – №4. – С. 79-80.
197. Гричнев Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. / лаб. дело – 1981. – №8 – С. 493-496.
198. Janssen O., Sanzenbacher R., Kabelitz D. Regulation of activation-induced cell death of mature T-lymphocyte population // Cell Tissue Res. — 2000. — Vol. 301. — P. 85—99.
199. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии. / М.: Изд-во РУДН. – 2003. – С. 283.
200. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор Foxp3 // Иммунология. – 2006. – №3. – С. 176–188.
201. Кольбай И.С., Джусипбекова Б.А., Сейткулова Л.М. и др. Скрининг ряда биологически активных веществ по их действию на уровень протолитической активности гомогенатов тканей различных органов // Биотехнология. Теория практика. – 2000. – №1. – С. 96–102.
202. Кольбай И.С., Сейткулова Л.М. Сравнительный анализ уровня протеолитической активности лимфоузлов, лимфы и транспортируемых лимфой лейкоцитов // IV съезд физиологов Казахстана: тез. докл. Астана, 1999.– С.152–153.
203. Бактыбаева Л.К., Алрахимов Е.Б., Зайпанова Н., Егисбаева А. Тезисы 4-ой международной конференции молодых ученых и студентов. Кадмий, мырыш және қорғасын ауыр металдар тұзының егеуқұйрықтың иммундық клеткаларына әсері. «Актуальные вопросы современной биологии» (26-28 апреля 2006 г., г.Алматы) – Алматы: КазНУ им.аль-Фараби, – 2006. – Б. 117-118.
204. Тулеуханов С.Т., Бактыбаева Л.К., Свамбаев Е.А. Влияние хронической интоксикации солями свинца на суточную динамику иммунных клеток периферической крови крыс. Материалы VI съезда физиологов Казахстана с международным участием. изд-во КГМА Караганда, 2007 – С. 19–21.
205. Тулеуханов С.Т., Бактыбаева Л.К., Свамбаев Е.А., Гумарова Л.Ж. Влияние соли цинка на картину периферической крови крыс и на костный мозг мышей. // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2008. – №1 (27), – С. 133–137.
206. Бактыбаева Л.К., Тулеуханов С.Т., Гумарова Л.Ж., Свамбаев Е.А. Эффективность замещенных моно- и бициклических пиперидинов при свинцовой интоксикации организма. XX съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова. Тезисы докладов. // М.: Издательский дом «Русский врач», 2010.– С. 447-448.
207. Бактыбаева Л.К., Алрахимов Е.Б., Зайпанова Н.Б., Тлеубаева А.Т., Егисбаева А.Н. Тлебалды А., Свамбаев Е.А. Егеуқұйрықтың қорға-

- сын ацетатымен созылмалы улану барысындағы лейкоцитарлық көрсеткіштің тәуліктік динамикасы. 1-ый Международный конгресс студентов и молодых ученых “Мир науки”, 2007 – 27–28 б.
208. Бактыбаева Л.К., Тулеуханов С.Т., Свамбаев Е.А., Гумарова Л.Ж. Влияние солей свинца на показатели иммунной системы крыс // Материалы международной научно-практической конференции «Основные проблемы сохранения биоразнообразия», – Алматы, 2006. – С. 218–219.
209. Татыкабаева У.Б., Заришняк Н.В., Адайбаева Т.А., Гульжанова А.С., Антипова Е.А. Динамика изменений иммунологических показателей крови у крыс-самцов при воздействии бихроматом натрия в дозах на уровне ПДК // Матер. конф. «Современные проблемы теоретической и клинической морфологии», – 2009, – С.65-70.
210. Дмитриев Д.А., Румянцева Е.Г. Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему // Гигиена и санитария, – 2002. – №3, – С. 68-71.
211. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Иммунология, – 2001. – №4, – С. 4-7.
212. Бактыбаева Л.К., Пралиев К.Д., Фомичева В.К., Свамбаев Е.А., Тулеуханов С.Т. Иммуностимуляторы N-алкоксиалкилпиперидинового ряда // Химический журнал Казахстана. – Алматы, 2017. – №2. – С. 180-187.
213. Зайпанова Н.Б., Алрахимов Е.Б., Егисбаева А.Н., Тлеубаева А.Х., Тлебалды А., Свамбаев Е.А. Динамика лейкоцитов у крыс при хронической интоксикации хлоридом кадмия // 1-ый Международный конгресс студентов и молодых ученых “Мир науки”, – 2007 – С. 283.
214. Бактыбаева Л.К., Гумарова Л.Ж., Свамбаев Е.А., Тулеуханов С.Т. Хронорезистентность организма животных при интоксикации солями кадмия // Вестник КазНУ серия биологическая. Материалы Международной научной конференции «Актуальные проблемы современной физиологической науки», посвященной 100-летию со дня рождения доктора биологических наук, профессора Авазбакиевой М.Ф.– 2018. –№4 (34). – С. 306-308.
215. Тлеубаева А.Т., Алрахимов Е.Б., Егисбаева А.Н., Зайпанова Н.Б., Тлебалды А., Свамбаев Е.А., Бактыбаева Л.К. Суточная динамика иммунной системы крыс при хронической интоксикации хлоридом кадмия // 1-ый Международный конгресс студентов и молодых ученых “Мир науки”, – 2017 – С. 27-28.

МАЗМҰНЫ

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	3
КІРІСПЕ	4
1. ЛЕЙКОЦИТ ТҮРЛЕРІ, САНДЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРҒА АУЫР МЕТАЛДАРДЫҢ ӘСЕРІ.....	8
1.1 Лейкоцитарлық .клеткалардың қызметтері мен сандық өзгерістері	8
1.2 Ауыр метал иондарының адам және жануарлар организмiне әсері	19
1.3 Иммуностимулдаушы препараттардың адам және жануарлар организмiне әсері.....	43
2. БАҚЫЛАУ НЫСАНДАРЫ МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ	51
2.1 Зерттеу материалдары	51
2.2 Зерттеу әдістері.....	51
2.3 Алынған мәліметтерді математикалық талдау	59
3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ МЕН ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ	60
3.1 Егеуқұйрықтардың шеткі қанының лейкограммасына мырыш, қорғасын, кадмий тұздарының рұқсатты Шектеулі концентрациясынан (ршк) 25, 50, 75, 100-есе арттырылған мөлшерінің 10 күндік әсерінен кейінгі көрсеткіштерін зерттеу.....	60
3.2 Мырыш, қорғасын, кадмий және осы үштұздың қосындысының рұқсатты шектеулі концентрациясынан (РШК) 50-есе арттырылған мөлшерінің 20 күндік әсерінен кейін 60 күн қадағалудағы жалпы лейкоциттердегі өзгерістерді анықтау	73
3.3 Шеткі қанының лейкограммасына екі айлық мерзімнен кейінгі мырыш, қорғасын, кадмий және осы тұздарының қосылысының рұқсатты шектеулі концентрациясынан (РШК) 50-есе арттырылған мөлшерінің әсері.....	78
3.4 Ауыр металдардың әсерінен пайда болған иммунодепрессивтік күйді жаңа пиперидин қосылыстармен қалпына келтіру.....	91
ҚОРЫТЫНДЫ.....	103
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	120

Ғылыми басылым

Атанбаева Гүлшат Қапалбайқызы

**ЖАНУАРЛАРДЫҢ ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕСІНЕ
АУЫР МЕТАЛДАРДЫҢ ӘСЕРІ ЖӘНЕ
ОЛАРДЫ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ
ҚОСЫЛЫСТАРМЕН РЕТТЕУ**

Монография

Редакторы *Е. Заңгаров*
Компьютерде беттеген *Ұ. Молдашева*
Мұқабасын безендірген *М. Бакеев*

ИБ №14234

Басуға 11.03.2021 жылы қол қойылды. Пішімі 60x84¹/₁₆.

Көлемі 8,5 б.т. Офсетті қағаз. Сандық басылым.

Тапсырыс №1355. Таралымы 50 дана. Бағасы келісімді.

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің
«Қазақ университеті» баспа үйі.

050040, Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы, 71.

«Қазақ университеті» баспа үйі баспаханасында басылды.