

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И. К. АХУНБАЕВА**

ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Диссертационный совет Д 14.23.691

На правах рукописи
УДК 612.017.1-092:619:612.223.3(575.2)

АБАЕВА ТАМАРА СУРАНАЛИЕВНА

**ТЕМПЫ ФОРМИРОВАНИЯ И СТАРЕНИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ, ОБИТАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ
КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ
КЫРГЫЗСТАНА**

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек – 2025

Работа выполнена на кафедре патологии Международной высшей школы медицины.

Научный консультант: **Тухватшин Рустам Романович**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической
физиологии Кыргызской государственной
медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 14.23.691 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, соучредитель Ошский государственный университет по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц-зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/032-clg-rrw-xgy>.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Ошского государственного университета (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331) и на сайте <https://www.vak.kg>

Автореферат разослан _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

А. Б. Сайдылдаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Изучению вопросов патофизиологии и морфологии центральных органов иммунной системы посвящено достаточно много работ [И. И. Гринцевич, 1989; М. И. Китаев, 2013; К. А. Собуров, А. А. Казыбекова, 2014]. Однако, исследования в возрастном аспекте органов иммунной системы, начиная с новорожденного периода в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана, встречаются редко.

Для Кыргызской Республики они актуальны в двух аспектах - во-первых, в связи с соседством с приграничными странами, имеющими оружие массового поражения, во-вторых - наличие на территории республики радиоактивных хвостохранилищ и горно-обогатительных урановых предприятий [С. Б. Данияров, 1995; Р. Р. Тухватшин, 2005]. Действительно, вопросы радиационной безопасности [К. А. Каримов, 2000; Р. Р. Тухватшин, 2012] являются актуальными для Кыргызстана, в связи с тем, что страна ранее была основным поставщиком уранового сырья в виде оксидов урана и молибдена. После превращения добычи урана и республике осталось множество хвостохранилищ без надлежащего контроля. Они представляют потенциальную опасность для окружающей среды и здоровья населения.

Во всех имеющихся отвалах республики твердые отходы производства составляют около 4 млн. тонн, суммарная активность - более 88 тыс.кюри. Удельная активность отходов по радиации-226 - от 28220 до 172000 Бк/кг, по торию-232 – от 372 до 660 Бк/кг.

В подземных водах Карабалтинской площади, на которой работает горнорудный комбинат, содержится хром, марганец, цинк, железо, молибден, концентрация некоторых превышает ПДК. Локальные накопления радионуклидов повышают радиоактивный фон до 4000 мкр/час, постоянную угрозу для жителей г. Кара-Балта и близлежащих населенных пунктов [И. А. Васильев, 2006].

Следует заметить, что данное обстоятельство требует проведения тщательных научных исследований и последующего систематического контроля не только за состоянием окружающей среды во всех регионах в Кыргызстане, но и здоровья людей, проживающих в этих районах. До сегодняшнего дня в нашей Республике с целью определения влияния вредных отходов, содержащихся в хвостохранилищах и отвалах, на здоровье проживающих в этих районах людей, проводились только единичные клинические исследования [З. П. Камарли, 2000; Э. Б. Камчыбеков, 2006].

При аварийных ситуациях создается опасность переноса огромного количества радиоактивных отходов на территории соседних государств. Анализ показывает, что в зоне потенциальной экологической катастрофы находится 26

тыс. человек - в Кыргызстане, более 2 млн. человек - в Узбекистане, 900 тыс. человек - в Казахстане и 700 тыс. человек - в Таджикистане.

Для Кыргызстана, имеющего несколько климато-географических и экологических зон с различным уровнем загрязнения окружающей среды, актуально изучение влияния окружающей среды на здоровье людей и закономерностей формирования экопатологии у людей всех возрастов, проживающих в регионах экологического риска. В частности, полученные нами данные показали, что у жителей г. Кара-Балта, прилегающего своей территорией к урановому хвостохранилищу с функционирующим горно-металлургическим комбинатом, средние темпы роста заболеваемости новообразованиями, врожденными аномалиями и др. значительно выше, чем в других регионах Кыргызстана.

В ранее проведенных оригинальных работах М. И. Китаева (2014) и К. А. Сабурова (2014), посвященных изучению иммунной системы человека и животных, изучались показатели иммунитета под влиянием различных климато-географических и экологических факторов у лиц в возрасте 16 – 60 лет.

Исходя из гипотезы, о роли иммунной системы в формировании реактивности и резистентности, как в итоге, различных болезней, изучено ее состояние, начиная с костного мозга до показателей иммунной системы крови на фоне учета морфологических изменений в тимусе от новорожденного возраста до старческого, у лиц, проживавших в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана, в частности, г. Бишкек, г. Кара-Балта, г. Чолпон-Ата, г. Нарын.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования: определить этиопатогенетические и морфологические особенности формирования и темпов старения кроветворной, иммунной систем у человека и животных для оценки развития заболеваний населения, проживающего в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

Задачи исследования:

1. Изучить темпы созревания красного ростка костного мозга у лиц различного возраста (8-10 дней до 75 лет), проживающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

2. Изучить темпы созревания белого ростка костного мозга у лиц различного возраста (8-10 дней до 75 лет), проживающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

3. Изучить морфофункциональное состояние и темпы созревания (инволюции) тимуса у лиц различного возраста (8-10 дней до 75 лет), проживающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

4. Определить состояние клеточного и гуморального иммунитета у лиц различного возраста (8-10 дней до 75 лет), проживающих в различных климато-экологических условиях Кыргызстана.

5. Уточнить возможные корреляционные взаимосвязи между состоянием клеток костного мозга, тимуса, показателями иммунной системы и средними темпами роста (снижения) заболеваемости и распространенности по 12 классам болезней.

6. Оценить темпы развития и инволюции тимуса у животных в различных климато-географических условиях.

Научная новизна полученных результатов. Впервые получены данные по влиянию климато-географических и экологических факторов на заболеваемость населения в различных регионах Кыргызстана в зависимости от темпов формирования красного и белого ростка костного мозга, созревания вилочковой железы, показателей иммунной системы с новорожденного возраста до старческого.

Установлено, что проживание в экологически неблагоприятном районе, в зоне уранового хвостохранилища г. Кара-Балта сопровождается замедлением темпов созревания красного ростка костного мозга с периода новорожденности, в период I и II детства (4 – 11 лет) и в подростковом возрасте, за исключением раннего детства (1 – 4 года), когда созревание клеток ускоряется во всех группах.

Впервые показано, что в белом ростке костного мозга у новорожденных преобладают клетки сегментоядерного типа, что указывает на возможные воспалительные процессы в организме ребенка.

Впервые установлено, что первые признаки инволютивных процессов в тимусе морфологически появляются у детей г. Кара-Балта в грудном возрасте, как отражение на негативное действие экологии.

Установлено, что в других группах обследуемых (г. Бишкек, г. Чолпон-Ата, г. Нарын) инволютивные проявления в тимусе развиваются позднее – в первом детстве (4-7 лет).

Впервые показано, что патологические процессы, имевшие место со стороны костного мозга и тимуса в новорожденном возрасте у детей г. Кара-Балта, приводят к развитию иммунодефицитного состояния, включая грудной возраст. Аналогичное состояние развивается в этой же группе и в пожилом возрасте, тогда как в других группах – в старческом.

Впервые показано, что проживание в Жайильском районе характеризуется высокими показателями средних темпов роста заболеваемости: новообразованиями, врожденными аномалиями, болезнями мочеполовой системы,

что является отражением патологической реактивности иммунной системы на неблагоприятную для организма экологию.

Установлен факт цикличности структурных изменений в тимусе в зависимости от возраста и климато-географических и экологических условий, в процессе высокогорной адаптации животных.

Практическая значимость полученных результатов. Полученные данные, в процессе выполнения диссертации, позволили установить, что среди обследуемого контингента умерших в г. Бишкек, г. Кара-Балта, г. Чолпон-Ата и г. Нарын население г. Кара-Балты находится в зоне риска, связанного с воздействием экологии. Нарушения в созревании красного и белого ростков костного мозга, преждевременная инволюция тимуса приводит к развитию иммунодефицитного состояния, начиная с грудного возраста. В итоге, по г. Кара-Балта среди детей отмечается высокая заболеваемость новообразованиями, рост врожденных аномалий, патология мочеполовой системы, что требует практических действий со стороны системы здравоохранения по оздоровлению населения, внедрение экологических и социально-политических программ по снижению действия негативных факторов, решение вопросов по рекультивации хвостохранилища и т.д.

Внедрения результатов исследований. Результаты работы внедрены на кафедре патологической физиологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, при чтении лекций «Кроветворная система» и «Иммунная система» (акт внедрения от 18.03.2024г) и в Жайылской территориальной больнице Чуйской области (акт внедрения от 04.09.2024г) для оздоровления населения.

Экономическая значимость полученных результатов. Внедрение полученных результатов позволяет оптимизировать процесс профилактики заболеваемости новообразованиями, врожденных аномалий и патологии мочеполовой системы, обусловленных иммунодефицитным состоянием организма, снизит экономические затраты на лечения пациентов и социальные программы в различных возрастных группах.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Темпы созревания красного и белого ростков костного мозга определяются не только наследственными факторами, но и зависят от климато-географических и экологических условий проживания.

2. Степень морфофункционального созревания и процессы инволюции у умерших лиц, зависели в г. Кара-Балта от негативного действия экологии, в г. Нарын – воздействия резко-континентального климата и горной гипоксии (2200 м над ур. моря)

3. Активность иммунной системы определяется темпами созревания красного и белого ростков костного мозга, формирование структур тимуса под действием климато-географических и экологических факторов.

4. Высокая частота заболеваемости новообразованиями, врожденными аномалиями и патологией мочеполовой системы в г. Кара-Балта в большей степени обусловлена иммунодефицитным состоянием организма у населения, проживающего в экологически неблагоприятных условиях.

5. Темпы развития тимуса у экспериментальных животных определяются высотой местности их нахождения.

Личный вклад соискателя. Весь базовый материал собран, обработан, проанализирован лично исполнителем работы, в результате чего сформулированы основные положения и выводы.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: II Международной научно-практической конференции (Уфа, 2016); XIII Евразийском симпозиуме «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзоэкологического воздействия на внутреннюю среду организма», посвященного 80-летию Героя Кыргызской Республики профессора Э. Х. Акрамова (Чолпон-Ата, 2016); Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Инновации в сфере медицинской науки и образования», посвященной 25-летию МУК, 15-летию МВШМ и 70-летию юбилею д.м.н., проф. Ш. М. Чынгышпаева (Бишкек, 2018); III Международной морфологической научно-практической конкурсно-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки – основа фундаментальной медицины», посвященной 100-летию проф. Т. Д. Никитиной (Новосибирск, 2018); The III International scientific and educational conference “The internationalization of continuing medical education Prospection” (Kazakhstan, Aktobe, 2019); Международной научно-практической конференции «Конституциональная анатомия: теория и приложения» (Москва, 2018); Международной научно-практической конференции «Профилактическая медицина: сегодня и завтра» (Андижан, 2019); III Международной научно-практической конференции «Современное состояние и перспективы развития судебной медицины и морфологии в условиях становления ЕАЭС-2019» (Чолпон-Ата, 2019); Международной межвузовской научно-практической конференции «Инновация в сфере медицинской науки и образования» (Чолпон-Ата, 2019); XV Конгресс международной ассоциации морфологов (Ханты-Мансийск, 2020); международной онлайн конференции, посвященной 95-летию рождения академика Комилжана Зуфарова “Медицинская морфология вчера, сегодня и завтра” (Ташкент, 2021); III Международной научно-практической конференции «Бородинские чтения» (Новосибирск, 2022); XV Евразийского симпозиума «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзоэкологического воздействия на внутреннюю среду организма» посвященного 30-летию образования ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Первого Президента России Б. Н. Ельцина (Чолпон-

Ата, 2023). Третьей международной научно- практической конференции “3D-технологии в морфологии и клинической медицине” СамГМУ (Самара, 2023); VI Ежегодный международный научно-практической конференции «Инновации в области медицинской науки и образования» посвященной 20-летию Международной высшей школы медицины (Бишкек, 2023); VI Международная научная конференция «Клинико-морфологические аспекты фундаментальных и прикладных медицинских исследований» (Воронеж, 2024).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 11 – в рекомендованных Национальной аттестационной комиссией при Президенте Кыргызской Республики изданиях, 3-Scopus, 1- Web of Science, 1- монография , 4 - другие журналы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 260 страницах. Работа иллюстрирована – 92 фотографиями, 23 таблицами. Указатель литературы содержит 396 источников, из них 196 - отечественных и стран ближнего зарубежья и 200 - стран дальнего зарубежья.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая значимость полученных результатов и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Этиопатогенетические механизмы формирования и развития органов иммунной системы у человека и животных. В данной главе представлен обзор научной литературы. Анализ литературных источников позволил целенаправленно обосновать актуальность, цели и задачи выбранного направления диссертационной работы.

Глава 2. Методология и методы исследования.

Объект исследования. Исследование костного мозга и тимуса по возрастному аспекту выполнено на 687 трупах, проживших в условиях низкогорья, среднегорья и высокогорья Кыргызстана. Исследование иммунного статуса проводили у 1847 лиц из различных регионов Кыргызстана. Согласно классификации, обследуемые разделены на 11 возрастных групп. Проводили исследование тимуса на 180 лабораторных животных (новорожденных и 3 месячных) из разных регионах Кыргызстана (г. Бишкек, г. Кара-Балта, г. Чолпон-Ата, г. Нарын, п. Туя-Ашу).

Предмет исследования. Изучение физиологических и патогенетических механизмов и темпов возрастного формирования органов иммунной системы у лиц и животных, проживавших в различных стран ближнего зарубежья условиях.

Методы исследования.

Морфологический анализ клеток костного мозга (подсчет миелограмм) произведен на 500 клетках костного мозга, из которых вычисляли процентное содержание каждого вида клеток.

Цитограмма костного мозга. Стерильная пункция выполнялась иглой И.А. Кассирского с предохранительным щитком по методу М.И. Аринкина (1927). Фиксированные и окрашенные препараты костного мозга исследованы под малым увеличением (об.10, ок.8; об. 40, ок. 20) для оценки клеточности костного мозга.

Для изучения морфологической характеристики тимуса проводились исследования на 160 самцах крыс, массой 150-300 граммов, которые были разделены на 4 группы (новорожденные, 3 месячные), которые на протяжении 1 месяца находились в разных по высоте регионах: I группа (n=20) – интактные животные в низкогорье (г. Бишкек, 760 м над уровнем море), II группа (n=20) – в среднегорье (г. Чолпон-Ата, 1660 м над уровнем море), III группа (n=20) – в высокогорье (г. Нарын, 2000 м над уровнем море), IV группа (n=20) – в высокогорье Тоо-Ашу (3200 м над уровнем море).

Оценка иммунного статуса. Проведен с помощью иммунологического лабораторного обследования – иммунограммы.

Гистологические препараты тимуса у умерших лиц и животных готовили по общепринятой методике, окрашивали гематоксилин-эозином и по ван-Гизону.

Статистическая обработка материала. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при достижении вероятности $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение. Темпы формирования иммунной системы у умерших с новорожденного до старческого возраста в различных климато-географических и экологических условиях.

3.1. Состояние красного и белого ростков костного мозга у умерших с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-экологических условиях.

У новорожденных г. Бишкек (I группа), г. Чолпон-Ата (III группа), г. Нарын (IV группа) красный росток костного мозга (КМ), отвечающий за продукцию эритроцитов, находится в состоянии высокой активности, поскольку ребенок проходит адаптацию к внематочному существованию,

и его потребность в кислороде значительно возрастает. Эритроидный росток костного мозга новорождённых этих регионов представлен последовательно клетками, находящимися на различных стадиях дифференцировки, включая эритробласты, пронормобласты, полихроматофильные нормоциты и оксифильные нормоциты (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Показатели красного костного мозга, у умерших в новорожденном и грудном возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток, %	Возраст	г. Бишкек I группа	г. Кара- Балта, II группа	г. Чолпон- Ата, III группа	г. Нарын, IV группа
		M ±m	M ±m	M ±m	M ±m
Эритроблас-ты	новорож	1,9± 0,1	0*	1,3 ±0,4 ⁺	1,6± 0,3 ⁺
	груд.	1,6± 0,5	1,8± 0,4	0,6± 0,04* ⁺	2,3 ±0,1
Пронормо- бласты	новорож	1,6 ±0,04	0*	1,3± 0,04* ⁺	1,7± 0,2 ⁺
	груд.	1,0± 0,3	1,2± 0,1	0,8± 0,2	2,1± 0,5*
Нормоциты базоф.	новорож	5,5± 0,5	3,1± 0,3	5,6± 0,4	7,0± 1,0* ⁺
	груд.	4,4± 0,6	7,0± 1,1*	3,8 ±0,04 ⁺	4,5± 0,6 ⁺
Нормоциты полихромат	новорож	14,7± 2,1	9,6 ±0,01*	10,7± 1,4	16,7± 1,6
	груд.	11,9± 0,3	11,6± 1,4	10,3± 0,1	10,2± 1,4
Нормоциты оксифил	новорож	3,7± 0,4	3,2± 0,02	3,6 ±0,5	4,6 ±1,1
	груд.	3,2 ±0,7	3,7± 0,9	5,3± 0,3* ⁺	5,4± 0,2
Эритроидный росток	новорож	27,1± 3,0	16,9± 0,9*	22,4± 1,7* ⁺	27,7 ±3,7 ⁺
	груд.	21,9± 0,8	28,6± 2,7*	20,8± 0,5 ⁺	32,5 ±1,2 ⁺

Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Анализ КМ у новорожденных г. Кара-Балта показал угнетение эритроидного ростка, начиная с уровня эритробластов и пронормобластов в отличие от детей других групп.. Наиболее частой причиной, как известно, является патогенное действие на стволовую клетку токсических веществ или облучения, что возможно и имело место в данном случае (таблица 3.1.1).

У новорождённых белый росток КМ (I, III, IV группах) активно действует, так как организм находится в периоде адаптации к внешней среде и требует усиленной защиты от ее воздействия (таблица 3.1.2). Лейкопоэз у новорождённых характеризуется высокой активностью и наличием всех форм клеток: от ранних предшественников до зрелых форм.

У детей г. Кара-Балта наблюдается сдвиг в сторону увеличения уровня сегментоядерных клеток в ущерб палочкоядерным. Количество лимфоцитов меньше, чем в группе г. Бишкек, практически во всех группах ($P < 0,05$).

Таблица 3.1.2 – Показатели белого ростка костного мозга у умерших в новорожденном и грудном возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток, %	Возраст	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г. Нарын,
		М ±m	М ±m	М ±m	М ±m
Бласты	новорож	1,9 ±0,02	0*	0,8 ±0,3* ⁺	1,9 ±0,5 ⁺
	грудной.	2,0 ±0,2	1,2 ±0,6	1,5 ±0,2	1,3±0,4
Промиело- бласты	новорож	3,6± 0,08	1,2 ± 0,01*	4,7±0,9 ⁺	3,7± 0,7
	грудной	5,3±1,9	3,2 ±1,0	3,9± 0,3	5,3±1,1
Миелоциты (нейтроф)	новорож	9,1± 0,3	4,7 ± 0,2*	7,9±0,2 ⁺	6,7±0,6 ⁺
	грудной	9,4 ±1,3	8,7 ±0,7	9,2± 1,8	10,1± 0,8 ⁺
Юные (мета- миелоциты)	новорож	11,0± 0,9	14,0± 0,7	11,7 ±0,7	11,5 ±0,2
	грудной	13,4 ±1,1	8,7 ±2,5*	14,4± 1,1	16,2±0,06* ⁺
Палочко- ядерные	новорож	12,1 ±1,1	0*	13,8 ±0,9 ⁺	15,1 ±0,5 ⁺
	грудной	14,0± 1,3	10,8± 1,1	16,7± 1,3	15,9± 0,6
Сегменто- ядерные	новорож	16,4± 0,5	21,8 ±1,7*	17,5±0,7	17,5± 0,7 ⁺
	грудной	16,9±1,5	16,8± 3,4	17,8 ±1,6	15,3 ±1,4
Базофилы	новорож	0,3 ±0,1	0,4±0,01	0,9 ±0,05* ⁺	0,8 ±0,09* ⁺
	грудной	0,9±0,2	0,6 ±0,3	1,0±0,4	0,7 ±0,01
Эозинофилы (всех генераций)	новорож	5,2± 0,1	0,8± 0,01*	3,1 ±0,1 ⁺	2,8 ±0,2* ⁺
	грудной	3,2±0,4	2,8±0,3	2,6 ±0,7	2,3± 0,2 ⁺
Гранулоцитар ный росток	новорож	57,8± 2,7	60,3 ±1,3	59,6 ±1,4	58,2 ±1,8
	грудной.	62,9± 1,8	56,7± 2,6	65,9± 0,8* ⁺	66,0± 1,3* ⁺

Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

В грудном возрасте красный росток КМ у детей I, III группы остается активно работающей системой, но постепенно меняется от состояния КМ у новорождённых. Происходит переход к стабильному эритропоэзу с менее выраженным стресс-ответом, характерным для новорождённых.

При гипоксии, в грудном возрасте у детей г. Нарын (IV группа), происходит активация эритропоэза, чтобы компенсировать недостаток кислорода. Это приводит к увеличению числа эритробластов и пронормобластов, а также к усилению перехода к полихроматофильным и оксифильным нормоцитам.

Красный росток КМ в грудном возрасте у детей г. Кара-Балта постепенно адаптируется к стабильному функционированию, но остается уязвимым для негативных экологических факторов. Нарушения эритропоэза в этом возрасте

могут оцениваться как анемия, повышение количества незрелых клеток или гиперплазия при гипоксии, что требует своевременной коррекции и предотвращения воздействия вредных факторов.

В грудном возрасте состояние белого роста КМ у детей отражает продолжающуюся адаптацию организма к окружающей среде и положению иммунной системы. Состав ростка КМ меняется по сравнению с новорожденными, что связано со снижением стресса новорождённого периода и переходом к более зрелому состоянию.

У детей г. Кара-Балта показатели КМ увеличиваются в сравнении с данными других групп, за исключением более высоких уровней нормоцитов базофильного ряда, пронормобластов у детей г. Нарын. На этапе синтеза пронормобластов происходит насыщение этих клеток гемоглобином и, в данном случае, это является необходимой реакцией, вкупе с высокими показателями эритроидного ростка. Раздражающим стимулом костного мозга являются тяжелые металлы, которые по пищевой цепочке с пылью воздуха попадают в организм ребенка.

Лимфоцитарный росток стабилизируется во всех группах и постепенно начинает играть основную роль в иммунной защите по мере активного развития адаптивного иммунитета у грудных детей, но при этом, гипоксия (г. Нарын) провоцирует продукцию бластных клеток и тормозит выработку лимфоцитов, что приводит к незрелости иммунной системы в грудном возрасте.

В период раннего детства (от 1 до 3 лет) в I, III группах состояние активного роста КМ у детей претерпевает дальнейшую стабилизацию и адаптацию, постепенно приближаясь к взрослым. В отличие от новорождённых и детей грудного возраста в раннем детстве наблюдается снижение скорости пролиферации эритроидных клеток, так как потребность в быстрой адаптации к кислородной среде уже минимальна. Уровень эритробластов и пронормобластов снижается по сравнению с новорождёнными и детьми грудного возраста, а также уменьшается потребность в быстрых темпах кроветворения.

В раннем детстве число полихроматофильных нормоцитов также снижается, но остается стабильным для поддержания нормального уровня эритропоэза. Оксифильные нормоциты составляют до 5–10% красного КМ и продолжают содержать достаточное количество зрелых клеток.

У детей г. Нарын в раннем детстве происходит ускоренное созревание клеток на уровне нормоцитов оксифильного ряда, тогда как в других группах нормоциты, на последней стадии, т.е. перед входом в кровеносное русло, резко снижают темпы созревания.

В первом и втором детстве в красном ростке КМ в I, III, IV группах продолжают изменяться, связанные с постепенным снижением скорости пролиферации клеток и стабилизацией кроветворной функции по мере взросления. В этот период уровни клеток красного роста - такие как эритробласты, пронормобласты, нормоциты, полихроматофильные и оксифильные - становятся

более близкими к показателям, характерным для более зрелого возраста, что способствует организму поддерживать постоянное количество эритроцитов для транспорта и питания тканей.

Доля полихроматофильных и оксифильных нормоцитов увеличивается, так как костный мозговой акцент делается на поддержании зрелых клеток.

По сравнению с КМ новорождённых и грудных детей, структура белого ростка у детей раннего детства I, III, IV групп становится более зрелой, клетки проходят менее интенсивное деление. Основные изменения касаются уровней зрелости клеток гранулоцитарного и лимфоцитарного ростков.

Уровень промиелоцитов и миелоцитов постепенно снижается в сравнении с грудным возрастом, их доля составляет 1–2% от общего количества клеток белого роста, что свидетельствует о снижении показателя интенсивной пролиферации.

В отличие от показателей других групп, у детей г. Кара-Балта, в раннем детстве в белом ростке КМ отмечаются превалирование сегментоядерных клеток и эозинофилов всех генераций, что свидетельствует, как о воспалительных процессах, так и аллергических, начавшихся в организме детей ($P \leq 0,05$). При гипоксии в КМ активизируется гранулоцитарный росток для усиления защиты от воздействия и возникновения кислородного голодания. Это приводит к повышению уровня юных нейтрофилов у детей г. Нарын, что может временно создать «сдвиг влево» формулу крови. Гипоксия также замедляет быстрое увеличение количества лимфоцитов, так как ресурсы организма направляются на поддержание гранулоцитарной активности ($P \leq 0,05$).

В период первого и второго детства количество полихроматофильных эритроцитов постепенно снижается, особенно во второй группе, так как КМ становится более стабильным в производстве зрелых эритроцитов, и процесс кроветворения начинает переходить в более зрелую фазу.

В подростковом возрасте (I, III, IV группах) красный костный мозг претерпевает изменения, связанные с гормональной перестройкой и активным ростом организма, в виде ускоренного обмена веществ и изменения кроветворной активности, что отражается на показателях эритроидного роста и общего состава КМ. Уровень эритробластов и пронормобластов снижается по сравнению с показателями первого и второго детства, так как организм стабилизирует эритропоэз и переходит к сохранению постоянного уровня клеток. Количество базофильных нормоцитов также снижается, учитывая, что КМ менее активно вырабатывает незрелые клетки в стабильных условиях, и эти клетки переходят на стадию полихроматофильных и оксифильных нормоцитов. Доля полихроматофильных нормоцитов снижена в меньшей степени, так как они необходимы для поддержания адекватного уровня ретикулоцитов и зрелых эритроцитов, что особенно важно в условиях возросшего физического и метаболического образа жизни.

В подростковом возрасте (г. Кара-Балта) картина красного ростка КМ характеризуется низкими темпами созревания клеток, в сравнении с другими группами ($P \leq 0,05$).

В юношеском возрасте (в I, III, IV группах) КМ продолжает адаптироваться к завершающему этапу физического и гормонального развития, но на этом этапе процессы кроветворения становятся более стабилизированными, поскольку организм завершает активный рост. Это влияет на показатели основного роста КМ, которые становятся более зрелыми и эффективными в плане поддержания нормального уровня клеток. Так, количество эритробластов снижается по сравнению с подростковом возрастом (в I, III, IV группах).

Со стороны белого ростка в подростковом возрасте запаздывание процесса созревания клеток наблюдается на уровне бластов в группе г. Кара-Балта. Все эти изменения свидетельствуют о влиянии внешних факторов на темпы созревания КМ, где наряду с патологическими реакциями присутствуют и адаптационные процессы.

В подростковом возрасте в I, III, IV группах уровень бластов, промиелоцитов и миелоцитов снижается по сравнению с показателями в детстве.

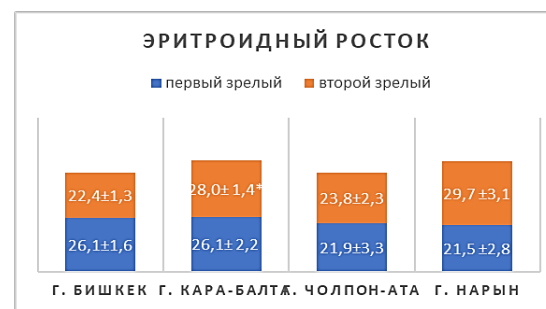
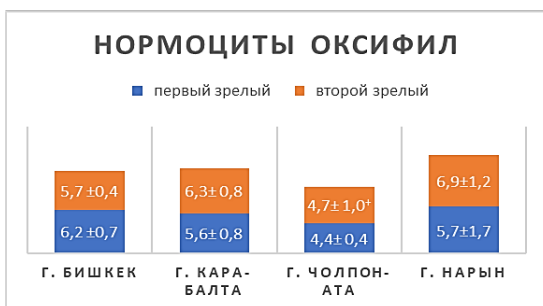
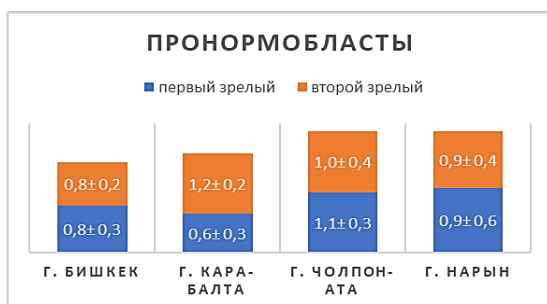
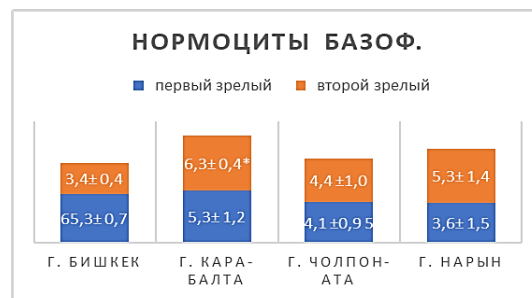
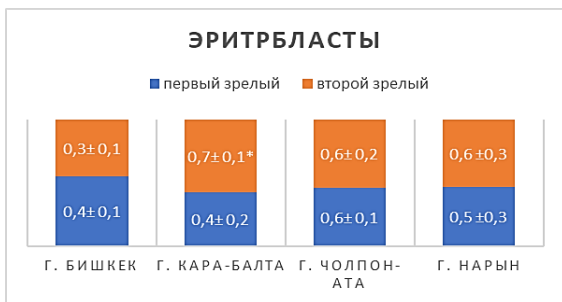
Увеличение зрелых клеток (палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов) становится более выраженным, что отражает зрелость системы и позволяет эффективно реагировать на инфекцию.

Количество юных форм (палочкоядерных нейтрофилов) стабилизируется по мере того, как увеличивается количество зрелых сегментоядерных нейтрофилов, что подтверждает зрелость нейтрофильного ряда и улучшение иммунного ответа в этих группах.

Уровень лимфоцитов в подростковом возрасте стабилизируется. Лимфоциты начинают функционировать более эффективно, так же, как в этом возрасте запускается процесс развития и дифференциации иммунной системы.

Юношеский возраст - этот период включает в себя половую нестабильность, учитывая костную структуру и сохранение всех систем организма. В это время организм стабилизирует гормональные уровни, и продолжает поддерживать устойчивость иммунной системы, осуществляя адаптацию к внешним воздействиям. С завершением роста организма и стабилизацией обменных процессов, костный мозг адаптируется к новым условиям, опираясь на стабильный уровень клеток крови. Эритропоэз становится более совершенным и ориентированным на поддержание текущего уровня клеток, необходимого для нормальной жизнедеятельности организма.

В этот период (зрелого возраста) уровень эритробластов и пронормобластов в норме низкий, поскольку активное производство клеток на этом этапе замедляется. В отличие от детского и юношеского возраста, где кроветворение активно, в первом зрелом возрасте этот процесс стабилизируется и ориентирован на поддержание уже сформированных клеток (рисунок 3.1.1).



Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек
 + - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.1.1 – Показатели красного костного мозга, у умерших в первом и втором зрелом возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики.

Во втором зрелом возрасте наблюдаются явления раздражения красного ростка КМ в группах г. Кара-Балта и г. Нарын. В первом случае, это вызвано, видимо, негативным действием экологических факторов, а во-втором, гипобарической гипоксией, учитывая, что г. Нарын расположен в горной местности. В этом возрасте, в белом ростке КМ, во всех группах, в сравнении с группой г. Кара-Балта в первом зрелом возрасте нет статистической разницы между показателями (таблица 3.1.7). Взрослый КМ сохраняет красную ткань только в осевых костях (таз, грудина, позвонки, ребра). Количество стволовых клеток остается стабильным, и кроветворение поддерживается на уровне, достаточном для нормальных потребностей организма.

Таблица 3.1.7 – Показатели белого ростка костного мозга у умерших в первом и втором зрелом возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток,%	Возраст	г. Бишкек I группа	г. Кара-Балта, II группа	г. Чолпон-Ата, III группа	г. Нарын, IV группа
		M ±m	M ±m	M ±m	M ±m
Бласты	первый зр	0,5 ±0,1	0,5 ±0,2	0,4 ±0,1	0,7±0,4
	второй зр	0,3 ±0,1	0,5 ±0,08	0,5 ±0,2	0,2±0,1 ⁺
Промиело-бласты	первый зр	4,5±0,7	3,3 ±0,5	2,3± 0,4 [*]	6,3±1,7
	второй зр	2,6±0,6	3,5 ±0,4	3,7± 0,9	2,0±0,4
Миелоциты (нейтроф)	первый зр	9,5 ±1,0	8,1 ±0,7	8,0± 1,5	8,7±1,8
	второй зр	8,5 ±1,1	6,6 ±0,8	8,0± 1,2	5,6±1,1
Юные (метамиелоциты)	первый зр	11,5±0,7	12,0 ±1,1	12,0± 1,3	10,5±1,9
	второй зр	18,2±0,6	11,1 ±0,5 [*]	11,4± 1,2 [*]	10,7±0,8 [*]
Палочкоядер-ные	первый зр	12,6± 0,5	15,5±0,6 [*]	17,9± 0,9 ^{*+}	13,0±1,0 [*]
	второй зр	17,2± 0,8	15,5± 1,0	12,1±3,1	16,0±1,4
Сегменто-ядерные	первый зр	17,5±0,6	17,9± 0,8	20,9 ±0,8 ^{*+}	18,2 ±1,0
	второй зр	18,4±1,1	18,0± 0,5	19,0±1,2	18,7 ±1,3
Базофилы	первый зр	1,2±0,5	0,4 ±0,1 [*]	0,9±0,3	0,5 ±0,2 [*]
	второй зр	0,8±0,2 [*]	0,3 ±0,1 [*]	0,4±0,1	1,1 ±0,5
Эозинофилы(всех генераций)	первый зр	2,1±0,3	1,6±0,4	2,4 ±0,3	2,8± 1,0
	второй зр	3,2±0,3	2,3±0,3	1,7±0,5 ⁺	2,5± 0,3
Гранулоцитарный росток	первый зр	59,3±1,1	58,8±1,6	46,3±3,4 ^{*+}	59,9±1,4
	второй зр	62,8±1,9	56,7±1,8	60,3±1,8	56,4±1,3 [*]

Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек

+ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

В зрелом возрасте уровень полихроматофильных эритроцитов находится в пределах нормы, если нет патологий.

В пожилом возрасте красный КМ продолжает замещаться жировой тканью, и количество стволовых клеток уменьшается, что ведет к ограничению регенераторной способности КМ (рисунок 3.1.2).

Снижение уровня гормонов, таких как эритропоэтин и гормон роста, и уменьшение активности стволовых клеток приводит к убыли числа эритроцитов и иммунных клеток.

Показатели красного костного мозга, умерших в пожилом и старческом возрасте

■ г. Бишкек ■ г. Кара-Балта, ■ г. Чолпон-Ата, ■ г. Нарын

СТАРЧЕСКИЙ	25,1±2,3	28,6± 2,0	21,7±4,9**	25,7 ±2,9
ПОЖИЛОЙ	20,0±2,1	30,0± 3,2*	30,9±1,2	28,3 ±2,7
ЭРИТРОИДНЫЙ РОСТОК				
СТАРЧЕСКИЙ	5,7 ±0,6	5,2± 0,4	5,4± 0,6	4,9±0,4
ПОЖИЛОЙ	4,4 ±1,1	5,8± 0,6	6,5± 0,4	7,8±2,2*
НОРМОЦИТЫ ОКСИФ				
СТАРЧЕСКИЙ	12,3± 1,0	12,7± 1,7	11,5± 2,2	12,4± 1,0
ПОЖИЛОЙ	10,9± 1,0	15,0± 1,5	16,8± 0,6	12,2± 1,6
НОРМОЦИТЫ ПОЛИХРОМ				
СТАРЧЕСКИЙ	3,9± 0,5	6,0± 0,9*	4,7 ±0,9	5,0± 1,2
ПОЖИЛОЙ	4,43,8± 0,6	5,5± 1,0	6,0 ±0,9*	5,7± 1,2*
НОРМОЦИТЫ БАЗОФ				
СТАРЧЕСКИЙ	0,6± 0,2	1,5± 0,3*	1,2± 0,2*	1,4± 0,5*
ПОЖИЛОЙ	0,7± 0,3	1,0± 0,2	1,0± 0,2	1,8± 0,3**
ПРОНОРМБЛАСТЫ				
СТАРЧЕСКИЙ	0,3± 0,08	0,7± 0,2*	0,7± 0,2*	0,5 ±0,2
ПОЖИЛОЙ	0,2± 0,1	0,7± 0,06*	0,7± 0,1*	0,9 ±0,1*
ЭРИТРОБЛАСТЫ				

Примечание: *- $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек

+ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.1.2 – Показатели красного костного мозга, умерших в пожилом и старческом возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики.

У пожилых людей в I, II, III, IV группах уровень полихроматофильных эритроцитов ниже, чем в группе предыдущего возраста, так как КМ постепенно утрачивает свою активность в кроветворении (инволюция), и его способность к производству эритроцитов ослабевает.

С возрастом, в результате «экологического отбора» остаются лица со схожими показателями в трех группах – г. Кара-Балта, г. Чолпон-Ата и г. Нарын. Показатели в этих группах сравниваются, но они уже меньше по абсолютному значению с предыдущим возрастом. Наиболее низкие темпы созревания красного ростка костного мозга отмечены в г. Бишкек.

Динамика показателей белого ростка КМ носит флюктуирующий характер в различные периоды жизни человека (наиболее низкий в конце жизни). Но из этих показателей КМ наиболее наглядной является низкая динамика созревания лимфоцитов и моноцитов, из которых первые попадают в тимус, превращаясь в

иммунокомпетентные клетки, а вторые в тканевые макрофаги, формируя защиту организма от антигенного воздействия (таблица 3.1.8).

Таблица 3.1.8 – Показатели белого ростка костного мозга у умерших в пожилом и старческом возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток	возраст	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г. Нарын
		М ±m	М ±m	М ±m	М ±m
Бласты	пожилой	0,2 ±0,1	0,5 ±0,1	0,8 ±0,2	1,4±0,3* ⁺
	старческий	0,3 ±0,1	0,8 ±0,2*	0,6 ±0,2	0,6±0,3
Промиелобласты	пожилой	2,4±0,4	2,1 ±0,6	3,4± 0,2* ⁺	4,3±0,8* ⁺
	старческий	2,0±0,4	4,1 ±1,0*	3,8±1,2	4,9±1,0*
Миелоциты (нейтроф)	пожилой	7,5 ±1,2	5,9 ±0,9	6,0± 0,5	7,9±1,9
	старческий	9,0 ±1,5	8,1 ±1,1	9,0± 1,5	11,1±1,8
Юные (метамиелоциты)	пожилой	12,7±0,7*	10,1 ±1,0	10,7± 0,6	11,0±0,3
	старческий	10,9±1,1	12,0 ±1,3	11,6± 1,3	12,1±1,3
Палочкоядерные	пожилой	15,0± 2,9	15,2± 1,4	14,9±0,7	14,6±1,3
	старческий	11,9± 2,3	15,2± 0,9*	17,1± 0,8*	15,6±1,4
Сегментоядерные	пожилой	21,1±0,8*	18,8± 0,7	18,5±0,8 ⁺	17,9 ±1,2
	старческий	17,0±0,9	16,6±1,1	16,4±1,4	18,4 ±1,0
Базофилы	пожилой	0,4±0,1	0,6 ±0,2	0,5±0,2	0,4 ±0,07
	старческий	0,8±0,2	0,6 ±0,2	0,8±0,3	0,5 ±0,1
Эозинофилы (всех генераций)	пожилой	1,6±0,3	2,2±0,2*	2,0 ±0,3	1,8± 0,2
	старческий	1,3±0,2	1,3±0,1	2,0 ±0,5	1,7± 0,3
Гранулоцитарный росток	пожилой	63,0±2,8	55,0±3,4*	56,0± 1,3*	57,8±3,1
	старческий	56,1±2,5	58,0±2,5	60,0±3,3	64,4±3,4

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек
+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

3.2 Морфофункциональное состояние тимуса у умерших с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-экологических условиях. Отмечено морфофункциональное состояние тимуса у новорожденных, которое имело типичное строение, характерное для данного возраста, также как и его размеры и расположения во всех группах (I, II, III, IV).

Тимус состоит из двух долей, разделенных тонкой соединительнотканной капсулой. Капсула образует трабекулы, которые делят орган на дольки. каждая долька содержит корковое вещество расположенное на периферии долек, в нем большое количество лимфоцитов, находящихся на разных стадиях дифференцировки и пролиферации. Присутствуют эпителиальные клетки, которые представляют собой микросреду для Т-лимфоцитов (рисунок 3.2.1).

Корковое вещество обильно васкуляризовано, обеспечивается доступ к антигенам и питательным веществам (I, III, IV группы).

Мозговое вещество находится в центре долек. Содержит меньше лимфоцитов, чем корковое вещество. Характеризуется наличием особых образований - телец Гассалья - основанных на концентрированных кератинизированных эпителиальных клетках (рисунок 3.2.2).

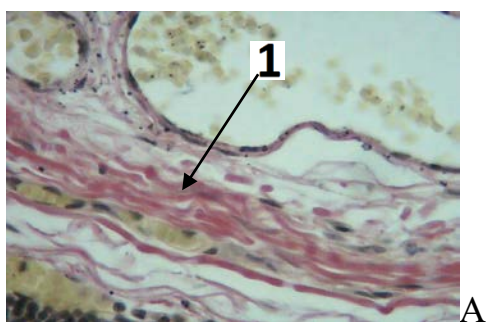


Рисунок 3.2.1 – А. Тимус новорожденного возраста (г. Бишкек). Коллагеновые и эпителиальные волокна (1). Окраска гемотаксиллин-эозином. Увеличение x 380.

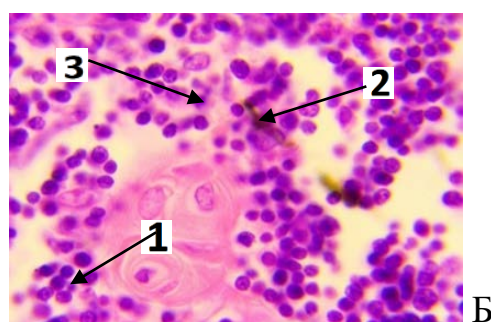


Рисунок 3.2.2 – Б. Коллагеновые волокна (1- тельца Гассалья, 2 – лимфоциты, 3 – макрофаги) (новорожденный возраст, г. Бишкек). Окраска гемотаксиллин-эозином, x 1000.

При этом, в корковом веществе клеточные популяции у новорожденных г. Кара-Балта (II группа) в большом количестве средние лимфоциты, небольшое превалирование коркового вещества перед мозговым. Имеет место «сладж-феномен» (рисунок 3.2.3).

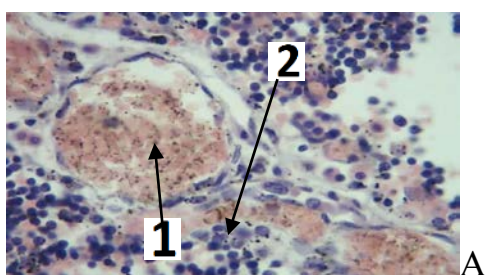


Рисунок 3.2.3 – А. 1-«Сладж-феномен» (грудной возраст, г. Кара-Балта). 2- лимфоциты. Окраска гемотаксиллин-эозином, x 380



Рисунок 3.2.4 – Б. Мозговое вещество тимуса у грудных детей г. Чолпон-Ата. 1 -превалирование эпителиальных клеток, 2 - разные стадии формирования телец Гассалья, 3 - среди клеток макрофаги и эпителиальные клетки. Окраска гемотаксиллин-эозином, x 380.

В этом возрасте тимус, в принципе готов к производству иммунокомпетентных клеток, определяющих клеточный и гуморальный иммунитет, обеспечивая противовирусную, противоопухолевую защиту.

Если у новорожденных I, III, IV групп в корковом веществе тимуса обильное скопление Т-лимфоцитов в процессе быстрой и пролиферации, эпителиальные клетки (клетки-опекуны) густо населены в корковом слое, а гемато-тимусный барьер хорошо выражен, то в грудном возрасте количество лимфоцитов остается высоким, но пролиферативная активность начинает снижаться к концу периода, эпителиальные клетки сохраняют свою активность, но их внешний эффект снижается, при этом, гемато-тимусный барьер остается функциональным, но его структура становится менее плотной (рисунок 3.2.4).

Продолжается рост и созревание тимуса, но в отличие от других групп начинает формироваться процесс склерозирования сосудистой стенки, нарушая микроциркуляцию тканей у детей г. Кара-Балта, а в корковом веществе увеличивается количество лимфобластов, средних и малых лимфоцитов, на фоне возрастания количества апоптозных тел и макрофагов и явлений сладж-феномена.

В грудном возрасте мозговое вещество увеличивается в объеме, тельца Гассалья становятся более выраженными и крупными, их количество растет. Внутри телец обнаружены дегенеративные изменения.

Таким образом, у новорожденных тимус исключительно активен, тогда как у грудничков его активность снижается к концу первого года жизни, особенно у детей г. Кара-Балта. В раннем детстве начинается начальная стадия возрастной инволюции тимуса и в других группах – I, III, IV, т.е. тимус начинает активно функционировать, но его структура характеризуется первыми признаками возрастных изменений. Тимус у детей раннего детства продолжает выполнять важные функции по дифференцировке и ускорению Т-лимфоцитов, но его структура и активность начинают претерпевать возрастные изменения. Размеры тимуса достигают максимума.

В корковом веществе количество Т-лимфоцитов снижается по сравнению с грудным возрастом. Пролиферация клеток происходит медленнее, эпителиальные клетки продолжают формировать микросреду, но их количество постепенно снижается.

В клеточном составе отмечается снижение лимфоцитов, эндотелиальных клеток, макрофагов, дендритных клеток, но появляются жировые клетки в строме в отдельных участках (рисунок 3.2.18).

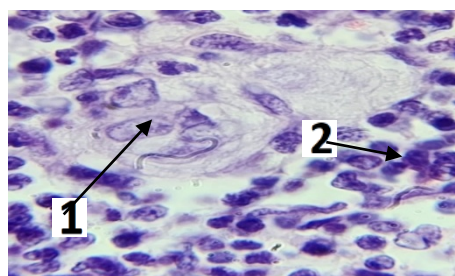


Рисунок 3.2.18 – Мозговое вещество тимуса раннего детства (г. Нарын).
1 - тельца Гассалья, 2 - эпителиальные клетки. Окраска
гемотоксилин-эозин, x 1000.

В этом возрасте у детей г. Кара-Балта, по ходу сосудов отмечается усиление соединительнотканного каркаса, отдельные сосуды застойны, в центре мозгового слоя в некоторых дольках характерно скопление отечной жидкости богатой белками, жировые клетки. Общее количество клеток увеличено по сравнению с группой г. Бишкек.

Таким образом, тимус в этой группе отличается от детей грудного возраста, в основном, размерами. Ткань железы под капсулой у детей раннего детства г. Чолпон-Ата, также состоит из продольных слоев соединительнотканых волокон, преимущественно коллагеновых.

Отчетливо выражены внутридольковые перегородки, в толще которых пролегают полнокровные кровеносные сосуды. Отмечаются разные по «возрасту» тельца Гассалья. Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса у детей раннего детства г. Чолпон-Аты характеризуется тем, что лимфобласты и малые лимфоциты имеются в большем количестве, чем в предыдущей возрастной группе, встречаются также тельца Гассалья и макрофаги.

Тимус в первом детстве постепенно утрачивает свои возможности, однако продолжает выполнять основную роль в иммунной системе.

У детей г. Бишкек появляются первые признаки атрофии ткани тимуса, а у детей г. Кара-Балта явления продолжающегося инволюции органа, не только в виде склерозирования, атрофии тканей, но и появления участков развития жировой ткани.

При этом, корковый слой преобладает над мозговым, что сопровождается увеличением количества клеточных популяций в ней, особенно средних лимфоцитов, роста явлений апоптоза. Эти изменения наиболее показательны в сравнении с данными детей г. Нарын, где абсолютные показатели числа клеток в тимусе значительно ниже в сравнении с детьми г. Бишкек.

Инволютивные процессы начинаются и в других группах, что проявляется разделением долек тимуса прослойками соединительной и жировой тканей. При этом у детей г. Кара-Балта и явления расширения сосудов,

утолщение их стенок, уменьшения телец Гассалья более обширные, области склерозирования тканей.

В сравнении с предыдущей группой динамика клеточных популяций направлена в сторону снижения почти всех клеток.

Таким образом, в возрасте первого детства тимус, особенно у детей г. Кара-Балта, начинает терять свою активность, и его гистологическая структура подвергается значительным изменениям, связанным с инволюцией. Основные отличия от грудного и раннего детства с уменьшением количества лимфоцитов, истончением коркового вещества и образованием доли остаточной ткани.

Возраст второго детства характеризуется активным прогрессом инволюции тимуса. Этот процесс отображается как на микроскопическом, так и на гистологическом уровне.

Корковое вещество в I, III, IV группах становится окутанным, разрозненным, встречается преимущественно в виде небольших островков лимфоидной ткани. Число лимфоцитов резко сокращается. Эпителиальные клетки все еще присутствуют, но их активность и количество значительно снижаются. Гемато-тимусный барьер практически исчезает.

Мозговое вещество преобладает по сравнению с корковым. Тельца Гассалья увеличиваются в размерах, начинают проявляться признаки дегенерации (кератинизация, кальцификация). Жировая ткань проникает в мозговое вещество, разделяя остаточные лимфоидные элементы.

Количество лимфоцитов сокращается до минимального уровня. Пролиферация Т-лимфоцитов практически прекращается. Эпителиальные клетки – остаточные элементы в составе, но их количество и активность заметно уменьшаются. Макрофаги - редкие, так как процесс апоптоза лимфоцитов снижается. Плотность дендритных клеток - минимальна. Жировая ткань доминирует в зоне тимуса, особенно в периферийных участках и капсулах.

У детей г. Кара-Балта инволюция достигает активной стадии, при этом большая часть лимфоидной ткани заменяется соединительной, которая увеличивается в объеме.

Тельца Гассалья становятся более выраженными и крупными, указывая на структурные изменения.

Производство новых Т-лимфоцитов практически прекращается. Тимус перестает быть активным органом лимфопоэза. Гемато-тимусовый барьер исчезает, так как возникает необходимость в выделении новых лимфоцитов. Во всех группах тимус практически утрачивает свою лимфоидную функцию, полностью заполняя упругой тканью. Корковое вещество исчезает, мозговое вещество минимально.

К подростковому возрасту функция тимуса берет на себя периферические лимфоидные органы, такие как селезенка и лимфоузлы. Происходят дегенеративные изменения в тельцах Гассалья и подростковый возраст знаменует завершение последовательной роли тимуса в его развитии.

У людей пожилого и старческого возраста доля функционально активной ткани тимуса уже минимальная, а в старческом возрасте (75+) она практически отсутствует. Тимус заполнен твердой соединительной тканью (липофиброз), сохраняя лишь небольшое количество лимфоидной ткани.

В старческом возрасте кора практически исчезает, мозговое вещество становится диффузным и редко распознаваемым.

Лимфоциты в оставшихся участках редуцированы, что приводит к снижению производства новых Т-лимфоцитов. Количество и размеры Гассалевых телец меняются. Эти структуры часто используются для ороговения или кальцификации. Резкое снижение количества эпителиальных клеток. Преобладание фибробластов, жировых клеток и остатков соединительной ткани (рисунок 3.2.60).

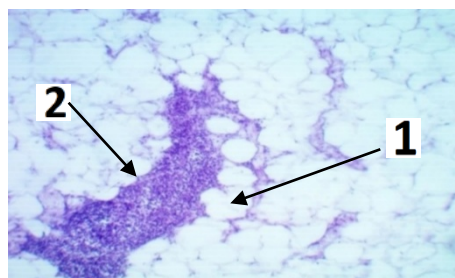


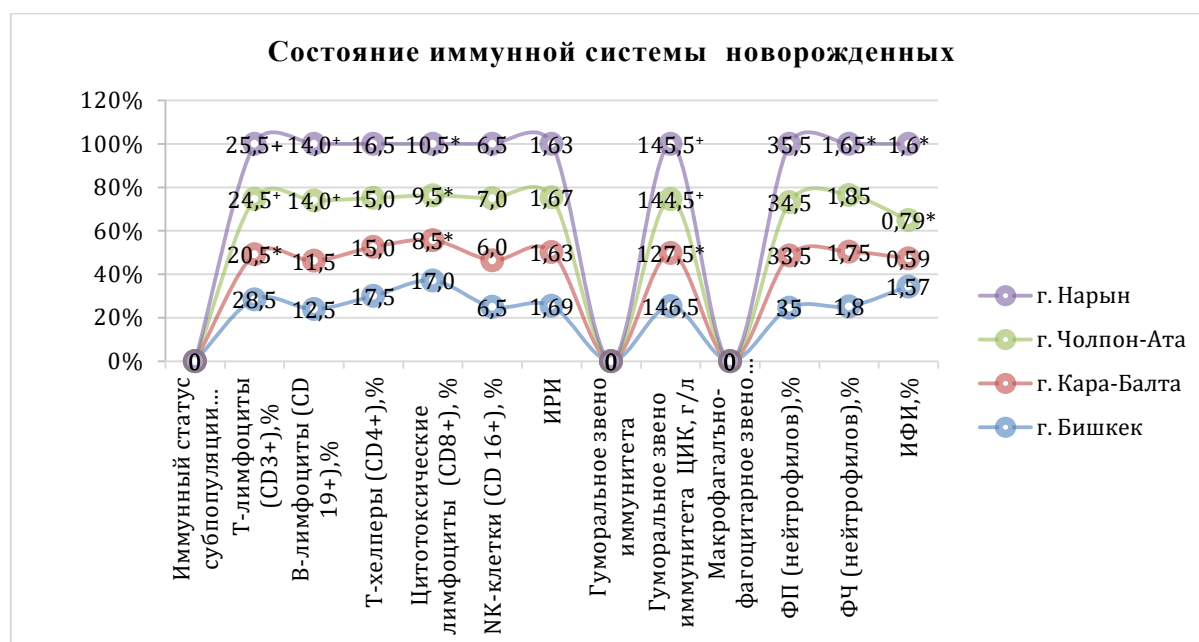
Рисунок 3.2.60 – Тимус пожилого возраста г. Кара-Балта. 1 - атрофия дольки, истончение коркового слоя, 2 - разрастание жировой ткани. Окраска гематоксилин-эозином, x 380.

Патогенез изменения тимуса в старческом возрасте связан со снижением секреции гормонов тимуса (тимозина, тимопоэтина). Замедляется процесс миграции и дифференцировки стволовых клеток из костного мозга в тимус. Старение связано с особенностями питания в этом возрасте (состояние зубов, ЖКТ, печени и т.д.), которое усугубляет дегенеративные процессы в тимусе.

Активное накопление крайних радикалов повреждает эпителиальные клетки тимуса. Снижается репертуар Т-клеток, что ограничивает возможности адаптивного иммунитета.

3.3. Состояние иммунной системы у лиц с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана. Описано состояние иммунной системы. У детей г. Кара-Балта отмечают более низкие

значения Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+) в сравнении с г. Бишкек (рисунок 3.3.1).



Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверно по отношению к г. Бишкек

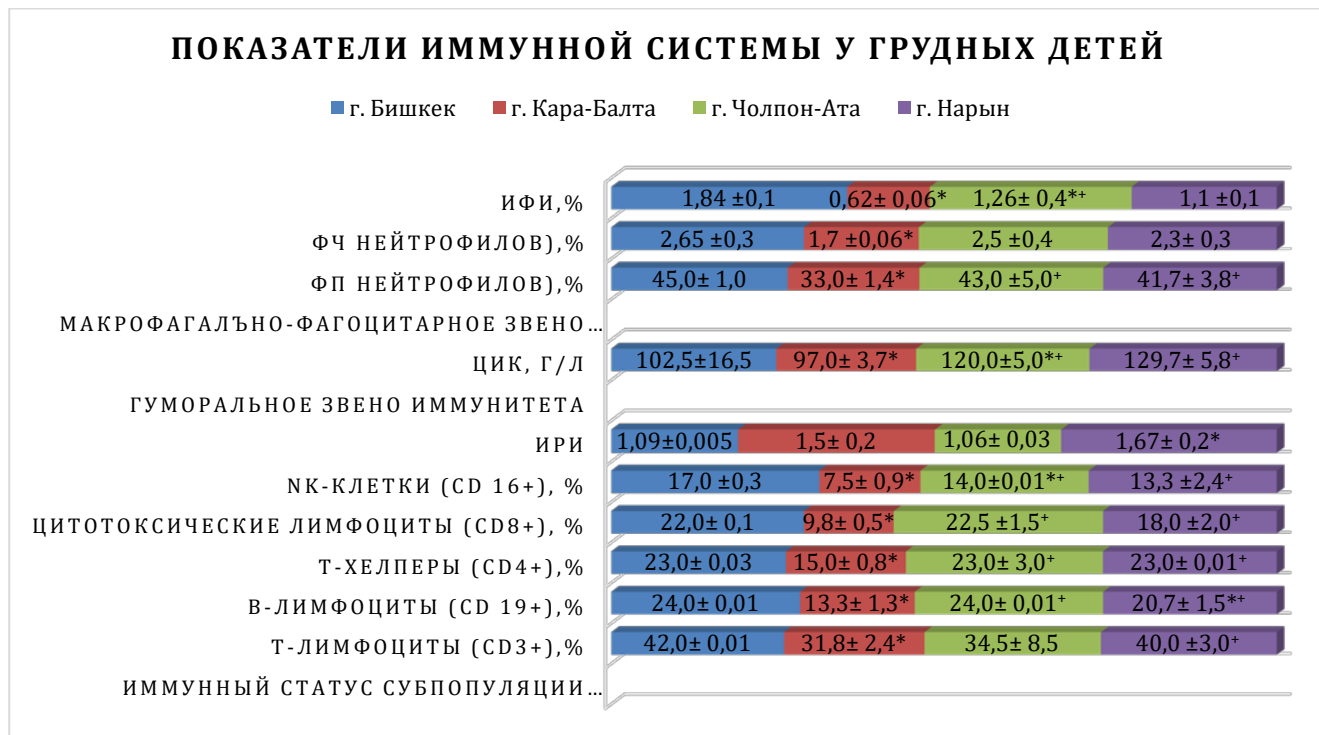
+ - $P \leq 0,05$ достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.3.1 – Состояние иммунной системы у новорожденных.

При этом, справедливо отметить, что и у детей г. Чолпон-Ата и г. Нарын также многие показатели были ниже в сравнении с г. Бишкек и г. Кара-Балта. Важно подчеркнуть, что CD3+ находится в связке с антигенраспознающим рецептором (TCR) на мембране лимфоцитов, поэтому он является суммирующим фактором Т-клеточного звена иммунитета. В то же время отсутствие выраженной динамики в показателях других клеток свидетельствует об отсутствии патологических реакций.

Оценивается состояние ИС у детей грудного возраста. В ИС происходит значительная перестройка, учитывая, что на нее начинает действовать комплекс внешних факторов. В группе детей г. Кара-Балта отмечено снижение CD3+, Т-хелперов (CD4+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+) НК (CD16+), ЦИК, также страдает макрофагальное звено иммунитета. Снижение Т-хелперов, которые определяют направление иммунного ответа и секретируют цитокины, приводит к торможению роста практически всех клеток иммунной системы. В первую очередь это отражается на эффекторных клетках – CD8+ и НК-клетках, первые из которых отвечают за уничтожение опухолевых и информационных клеток, а вторые – выполняют эти же функции, только на ранних этапах, причем, если CD8+ (CTL) реагируют на мишени, не распознавая их

антигенного происхождения, то CD16+ распознает скомпроментированные клетки, что сопровождается снижением экспрессии молекул HLA-1 клеткой мишенью (рисунок 3.3.2).



Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.3.2 – Показатели иммунной системы у грудных детей в различных регионах Кыргызской Республики.

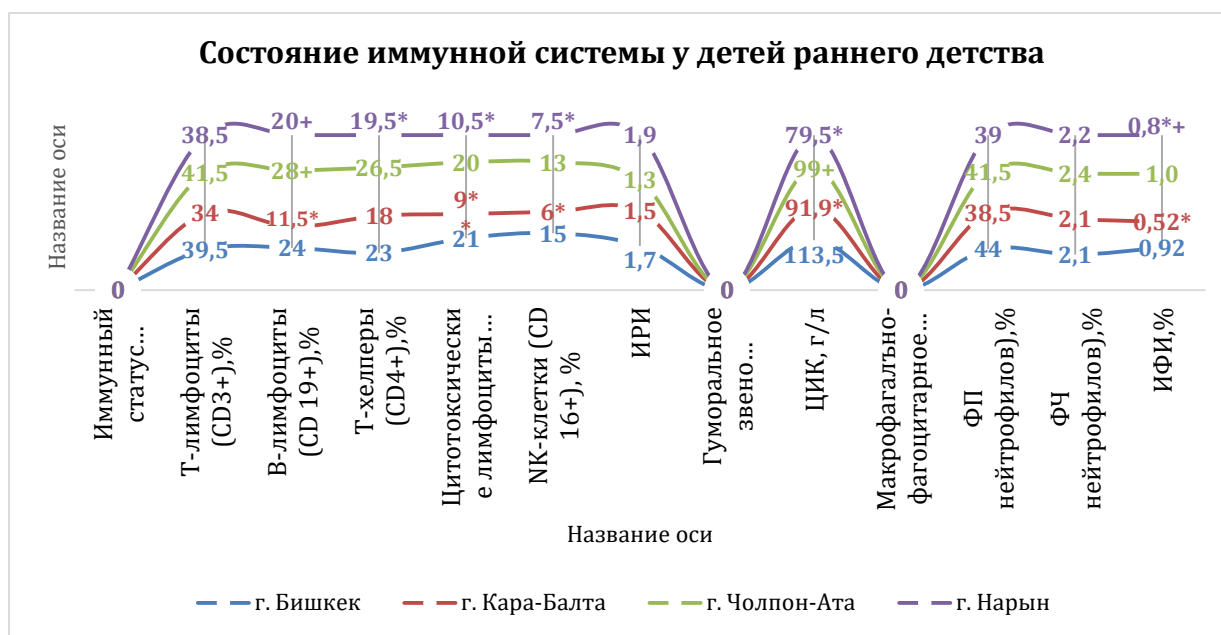
В первую очередь на антигены реагирует GTL, на втором этапе CD16+. Значительное снижение В-лимфоцитов негативно сказывается на гуморальном иммунитете, т.к. нарушается пролиферация В-клеток памяти, что видно по снижению уровня циркуляторных иммунных комплексов (ЦИК). Примечательно, что в других группах обследованных, показатели субпопуляций лимфоцитов находятся примерно на одном уровне, за исключением небольшого повышения ЦИК.

Таким образом, для детей грудного возраста г. Кара-Балта характерна картина иммунодефицитного состояния, учитывая снижение лимфоцитов Т-клеточного В-гуморального звена иммунитета.

До четырех лет (раннее детство) изменения в иммунной системе нарастают. У детей г. Кара-Балта продолжается формирование иммунодефицитного состояния, что проявляется снижением, практически, всех клеток Т-лимфоцитного звена: уровня CD3+-клеток, Т-хелперов (CD4+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+), НК (CD16+) – последние оказались в своих значениях в два раза ниже, чем в других

группах. Уровень В-лимфоцитов (CD19+) также значительно снижен, наряду с циркулирующими иммунными комплексами. Важно отметить, у детей умерших в г. Нарын, также многие показатели несколько ниже, чем у детей г. Бишкек и г. Чолпон-Ата.

В частности, это относится к цитотоксическим лимфоцитам (CD8+) и натуральным киллерам (рисунок 3.3.3).



Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P \leq 0,05$ достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Рисунок 3.3.3 – Состояние иммунной системы у детей раннего детства в различных регионах Кыргызской Республики.

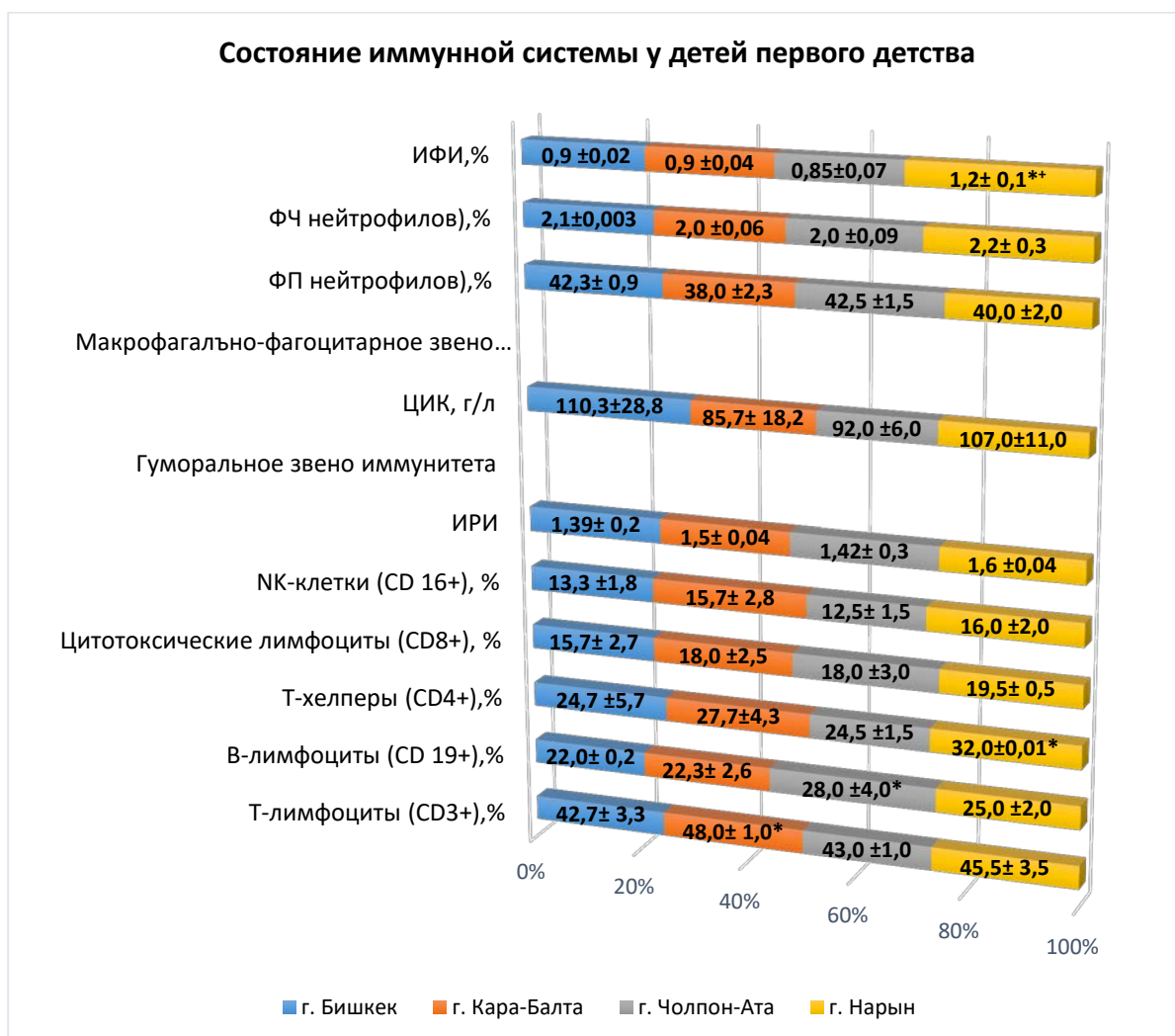
В первом случае (г. Кара-Балта) обследованные проживали в экологически неблагоприятном районе, а дети г. Нарын в условиях гипобарической гипоксии в регионе резко-континентального климата. Но при этом, уровень клеток типа CD3+ и CD19+ не имел достоверной разницы с показателями г. Бишкек ($P > 0,05$).

Начиная с первого детства и вплоть до пожилого возраста, показатели ИС выравниваются в группах (таблица 3.3.4).

Однако, в группе детей из г. Кара-Балта в возрасте второго детства уровень субпопуляций лимфоцитов, относительно других групп, снижен, но без статистически достоверных результатов, за исключением, более низких показателей ЦИК, ФЧ и ИФИ ($P < 0,05$).

Описано состояние ИС в подростковом возрасте в различных регионах Кыргызской Республики (рисунок 3.3.6). У лиц, умерших в 13-16 лет в г. Кара-Балта, характерны критические изменения со стороны показателей иммунной

системы. Иммунограмма по своей характеристике начинает напоминать данные грудного и раннего детства.

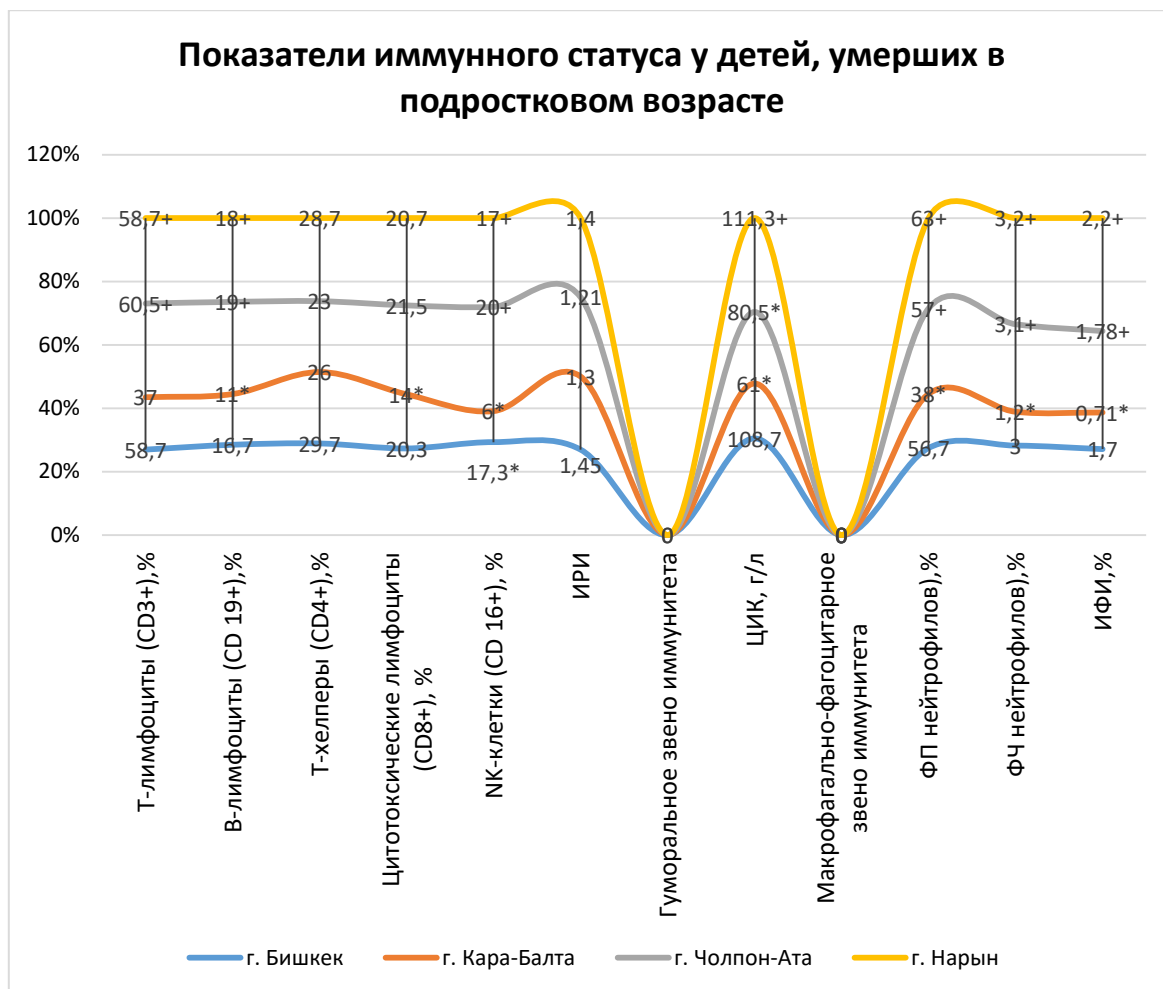


Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверно по отношению к г. Бишкек
 + - $P \leq 0,05$ достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.3.4 – Состояние иммунной системы у детей первого детства в различных регионах Кыргызской Республики.

Она проявляется снижением показателей Т-клеточного и гуморального звена иммунитета (CD3+, CD8+, CD6+, CD19+, ЦИК). При этом, что характерно, страдает и макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета, в виде статистически достоверного снижения таких показателей как ФП, ФИ нейтрофилов. На фоне низких величин ИФА ($P < 0,05$), т.е. налицо, в подростковом возрасте г. Кара-Балта – иммунодефицитное состояние, где все

показатели, как клеточного, так и гуморального иммунитета статистически достоверно снижены в сравнении с детьми других трех групп ($P < 0,05$).



Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверно по отношению к г. Бишкек

+ - $P \leq 0,05$ достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.3.5 – Показатели иммунного статуса в подростковом возрасте в различных регионах Кыргызской Республики.

Представлен анализ состояния ИС в юношеском возрасте в различных регионах Кыргызской Республики (таблица 3.3.2). Показатели иммунной системы у обследованных г. Чолпон-Ата активизируются – происходит рост количества В-лимфоцитов, НК (CD16+) и уровень циркулирующих иммунных комплексов ($P < 0,05$). И эта тенденция для этой группы сохраняется и в подростковом возрасте (рисунок 3.3.5).

Таблица 3.3.2 – Состояние иммунной системы в юношеском возрасте в различных регионах Кыргызской Республики

Показатели	г. Бишкек I группа	г. Кара-Балта, II группа	г. Чолпон-Ата, III группа	г. Нарын, IV группа
	M±m	M±m	M±m	M±m
Иммунный статус Субпопуляции лимфоцитов (РИФ)				
Т-лимфоциты (CD3+),%	56,3± 1,3	56,8± 2,2	61,0± 3,0	59,7± 3,7
В-лимфоциты(CD 19+),%	16,3± 2,3	18,8 ±3,0	23,0 ±1,0*	18,0± 2,0
Т-хелперы (CD4+),%	29,7± 2,7	30,5± 0,5	32,0± 4,0	33,7 ±3,8
Цитотоксические лимфоциты (CD8+), %	20,0± 0,1	19,8 ±2,9	21,0 ±2,0	21,7± 2,2
НК-клетки (CD 16+), %	15,3± 2,0	13,8± 4,1	23,0 ±2,0* ⁺	18,3 ±3,2 ⁺
ИРИ	1,4± 0,2	1,4 ±0,1	1,52± 0,05	1,5± 0,08
Гуморальное звено иммунитета				
ЦИК, г/л	86,0± 5,0	80,3 ±7,8	114,5±8,5* ⁺	92,7± 8,4
Макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета				
ФП (нейтрофилов),%	57,3 ±0,9	52,9± 3,4	60,0± 2,0	60,0± 2,6
ФЧ (нейтрофилов),%	2,8 ±0,08	2,5 ±0,2	3,5± 0,2	3,0 ±0,9
ИФИ, %	1,5± 0,08	1,4 ±0,1	2,09± 0,2* ⁺	1,8 ±0,1

Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек

⁺ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

В первом зрелом возрасте (в 22-35 лет) показатели иммунной системы начинают стабилизироваться, практически во всех группах (таблица 3.3.3).

У лиц г. Кара-Балта отмечено снижение уровня цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и НК(CD16+) в сравнении с г. Бишкек. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у лиц г. Нарын, где статистически достоверно изменились показатели CD4+, CD8+, НК(CD16+), ЦИК, ФП, ФЧ, ИФИ. В то же время, в сравнении с г. Бишкек эти показатели не выходят за рамки возрастной нормы, за исключением Т-хелперов (CD4+).

Представлены показатели состояния ИС во втором зрелом возрасте в различных регионах Кыргызской Республики Показатели иммунограммы

сглаживаются и между показателями практически нет статистически достоверных различий. В то же время, если сравнивать показатели клеточного и гуморального иммунитета с общепринятыми нормами, то можно отметить занижение уровня показателей со стороны цитотоксических лимфоцитов (CD8+), ФП, ФЧ и ИФИ во всех группах. В то же время обращает на себя внимание относительно высокие показатели натуральных киллеров (CD16+) и ЦИК, особенно в группе умерших лиц второго зрелого возраста г. Нарын

Анализируется состояние ИС в пожилом и старческом возрасте в различных регионах Кыргызской республики.

При наступлении пожилого возраста у лиц г. Кара-Балта вновь развивается иммунодефицитное состояние в виде уменьшения Т-лимфоцитов (CD8+) с одновременным снижением циркулирующих иммунных комплексов. При этом страдает и макрофагонально-фагоцитарное звено иммунитета. В других группах эти показатели также снижаются, особенно у лиц г. Чолпон-Ата, но в этой группе фагоцитарные показатели более стабильны.

У лиц за 75 лет, т.е. в старческом возрасте г. Кара-Балта эти показатели оказываются ниже, чем в других группах, однако по своим параметрам они ближе к границе нормы. Это свидетельствует не о том, что к старческому возрасту произошел возврат к прежним показателям, но в результате естественного отбора, осталась группа лиц, которая оказалась более устойчивой к негативным экологическим факторам.

Глава 4. Состояние тимуса у животных в различных климато-географических условиях. Изучение состояния тимуса у лабораторных белых крыс в разные возрастные периоды позволяет оценить возрастные изменения иммунной системы. Основные структурно-функциональные характеристики тимуса включают анализ лимфоидной ткани, апоптоза, митотической активности и изменений архитектоники органа.

Для оценки состояния развития тимуса в возрастном аспекте, в частности, определение роли гипоксии различной степени, проведены эксперименты на белых лабораторных крысах, в частности, исследования клеточных популяций в единицы условной площади тимуса на высоте 1600, 2200 (среднегорье) и 3200 (высокогорье) метров над ур. моря.

У новорожденных крыс (0-3 недели) на высоте 770 м над ур. моря в тимусе отмечается большое количество лимфобластов, учитывая, что идет активная пролиферация клеток в корковом веществе. В мозговом веществе преобладали средние лимфоциты. При этом апоптозные тела практически отсутствовали, так как уровень апоптоза минимален из-за активного лимфопоэза. Наблюдаются явления интенсивного митоза клеток, особенно в корковом веществе, при этом тельца Гассалья отсутствуют или имеют место единичные зачаточные структуры, просматриваются отдельные макрофаги.

Характерно, что в этот период общее количество клеток максимальное среди всех возрастных групп. В это время корковое вещество доминирует, занимая основную часть тимуса, а мозговое вещество содержит меньше клеток, междольковые септы тонкие, слабо выражены.

В возрасте 3 месяца тимус отличается от новорожденных, в частности снижением уровня лимфобластов (умеренное количество, сохраняется активность пролиферации), но происходит увеличение средних лимфоцитов в мозговом веществе, начинают появляться апоптозные тела, что связано с регуляцией численности лимфоцитов.

Активность митозов несколько снижается, тельца Гассалья увеличиваются в количестве и размерах. Также как и в предыдущем возрасте сохраняется постоянство макрофагов, но на умеренном уровне.

При этом общее количество клеток в тимусе стабильно высокое заметно, что корковое вещество хорошо выражено, хотя его относительная площадь начинает снижаться, а мозговое вещество немного увеличивается в глубине. Междольковые септы становятся более выраженными.

Одновременно происходит увеличение апоптозных тел, особенно в корковом веществе на фоне резко сниженной активности митозов, изменяется количество и размеры телец Гассалья. Поскольку увеличивается апоптоз, макрофагия становится более выраженной. В итоге, общее количество клеток снижается, хотя мозговое вещество заметно увеличивается, междольковые септы становятся более толстыми и четко выраженными.

Максимально выражены апоптозные тела и практически отсутствуют митозы клеток. Необходимость активной утилизации клеточных погибших элементов приводит к максимальной макрофагии. Общее количество клеток становится минимальным среди всех возрастных групп.

Характерно, что корковое вещество почти полностью исчезает, наблюдаются жировые включения, что свидетельствует о инволюции тимуса, поэтому в картине тимуса мозговое вещество преобладает - содержит большое количество зрелых лимфоцитов и телец Гассалья.

Междольковые септы становятся еще более толстыми, разделяют атрофированные дольки.

Таким образом, патофизиологические процессы возрастных изменений происходят в такой последовательности: гиперплазия, стабилизация и начинается инволюция в периоде до 3 месяцев.

Влияние среднегорных факторов (г. Нарын, 2044 м. над ур. моря; г. Чолпон-Ата, 1660 м. над ур. моря) на тимус у лабораторных крыс

Известно, что среднегорье (высота 1000–2500 м. над уровнем моря) характеризуется пониженным атмосферным давлением, гипоксией, изменением температуры и повышенной интенсивностью ультрафиолетового излучения.

Эти факторы, особенно в условиях г. Нарын (2044 м. над ур. моря) оказывают значительное влияние на организм и клеточный состав тимуса и, впоследствии, на показатели иммунной системы.

В этих условиях, у новорожденных крысят (0 – 3 нед.), в отличие от низкогорья количество лимфобластов в меньшем количестве, особенно в корковом веществе, вследствие гипоксии, которая даже на такой высоте, снижает пролиферативную активность клеток. Известно, что замедление клеточного цикла, видимо обусловлено гипоксией, которая влияет на энергетический метаболизм, всего организма.

В тоже время средние лимфоциты увеличиваются, особенно в мозговом веществе, как компенсация на снижение пролиферации, причем, более выражено на высоте 1660 м. над ур. моря. Надо отметить, что малые лимфоциты частично доминируют в популяции из-за увеличения уровня апоптоза незрелых клеток.

Действительно наблюдается увеличение количества апоптозных тел в корковом веществе, учитывая, что гипоксия вызывает активацию программируемой клеточной гибели через каспазный механизм.

Также происходит умеренное снижение количества митозов в корковом веществе, что связано с угнетением пролиферативной активности.

Тельца Гассалья у новорожденных в среднегорье увеличиваются в количестве и размере, как результат усиления апоптоза и накопления продуктов деградации клеток и, соответственно, повышается активность макрофагов в корковом веществе, так как увеличивается потребность в утилизации апоптозных тел. Общее количество клеток снижается на фоне угнетения лимфопоэза и повышенного уровня клеточной гибели.

Структура коркового вещества выглядит разреженной, уменьшается количество лимфоцитов, и появляются участки фиброза. Так как корковое вещество атрофируется, относительный объем мозгового вещества увеличивается (рис.4.11,4.12).

Септы становятся более выраженными, наблюдается умеренная гипертрофия соединительной ткани.

Среднегорная гипоксия способна приводить к относительному снижению синтеза АТФ, уменьшению энергетического обмена в клетках тимуса, активации каспазного пути апоптоза, что усиливало гибель лимфобластов и лимфоцитов, при этом, повышенная выработка реактивных форм кислорода вызывала, видимо, повреждение клеточных мембран и митохондрий.

Таким образом, механизм влияния среднегорья на тимус происходит путем снижения лимфопоэза подавление деления и дифференцировки клеток в корковом веществе, повышения апоптоза и активации пути через гипоксию-индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α) и каспазы.

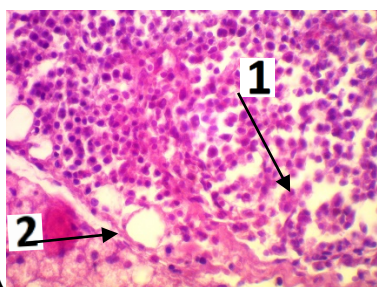


Рисунок 4.11 – А. Тимус 3-месячного возраста крыс. 1 - элементы атрофии и разрастание жировой ткани, 2- эпителиальные клетки, 3- Септы. Окраска гемотоксилин-эозином, х 380

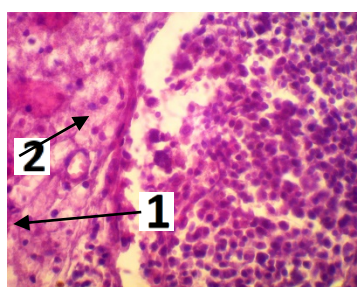


Рисунок 4.12 – Б. Тимус 3-месячного возраста крыс. 1 - элементы атрофии, 2- разрастание жировой ткани. Окраска гемотоксилин-эозином, х 380

Одновременно можно отметить и адаптивные изменения в виде увеличения доли мозгового вещества и телец Гассала, что свидетельствовало о перераспределении клеточных популяций с целью поддержания гомеостаза.

Хроническая гипоксия и стрессовые воздействия факторов среднегорья приводили к замещению лимфоидной ткани соединительной тканью с развитием фиброза и ее гипертрофии.

В условиях среднегорья у 3-х месячных крысят отмечается более значительное снижение уровня лимфобластов на фоне умеренного роста средних и малых лимфоцитов.

Так же, как и в условиях низкогогорья отмечается увеличение процесса апоптоза клеток, на фоне уменьшения митотической активности клеток.

Закономерно выше, в этом возрасте, снижение общего количества клеток, изменения соотношения площади коркового и мозгового вещества тимуса, в пользу последнего.

Среднегорье вызывает значительные изменения в структуре и клеточном составе тимуса. Основные эффекты включают снижение количества лимфобластов, усиление апоптоза, угнетение митозов и структурную перестройку органа. Эти изменения отражают не только патологические процессы, но и адаптацию организма к гипоксии и другим стрессовым факторам среднегорной среды.

Высокогорье (высота 3200 м. над ур. моря) создает экстремальные условия для организма животных, такие как гипоксия, гипобария, усиленный окислительный стресс и низкие температуры, вызывая адаптационные и патологические изменения в иммунной системе, включая тимус.

Под влиянием высокогорных факторов у новорожденных крысят происходит значительное снижение пролиферации клеток, в результате низкой активности митохондрий и, как итог, энергетического обеспечения клеточного цикла.

Средние лимфоциты увеличиваются, в противовес лимфобластам относительно других клеток, так как они более устойчивы к гипоксии. Характерно преобладание малых лимфоцитов из-за усиленного апоптоза лимфобластов и зрелых клеток.

Увеличивается количество апоптозных тел вследствие активации гипоксии-индуцируемого фактора-1 α (HIF-1 α), который усиливает каспазный путь апоптоза.

Происходит резкое снижение митозов, особенно в корковом веществе, что связано с угнетением клеточной пролиферации.

Количество телец Гассалья возрастало, увеличивались их размеры, в результате, усиления апоптоза и накопления клеточных остатков.

Соответственно, активность макрофагов увеличивалась, так как они участвуют в утилизации большого количества апоптозных клеток, но общее количество клеток снижается из-за уменьшения популяции лимфобластов и увеличения клеточной гибели.

Корковое вещество уменьшено в объеме, более разреженное, с очагами фиброза, мозговое вещество пропорционально увеличено из-за уменьшения доли коркового слоя.

Внутридольковые периваскулярные пространства были расширены, что связано с нарушением микроциркуляции и отеком ткани, при этом междольковые септы утолщаются, наблюдается фиброз.

Патогенез изменений в тимусе под влиянием высокогорья основан на угнетении пролиферации клеток, увеличении процесса апоптоза и разрушении клеток коркового вещества.

Также необходимо учитывать, что активация кортизола при высоком уровне стресса (в результате действия факторов высокогорья) активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что ускоряет инволюцию тимуса. К тому же гипоксия и вазоконстрикция приводят к недостаточному кровоснабжению тимуса, особенно коркового вещества.

В 3 месяца, указанные процессы становятся более выраженными.

Таким образом, высокогорные условия ускоряют инволюцию тимуса через угнетение лимфопоэза и увеличение апоптоза клеток, где снижение количества лимфобластов обусловлено гипоксией, которая угнетает пролиферацию клеток. В свою очередь, снижение активности митохондрий ведет к уменьшению энергетического обеспечения клеточного цикла.

Средние лимфоциты увеличиваются относительно других клеток, учитывая, что они более устойчивы к гипоксии, начинают преобладать малые лимфоциты на фоне усиленного апоптоза лимфобластов и зрелых клеток.

Рост апоптозных тел связан с активацией гипоксией индуцируемого фактора-1 α (HIF-1 α), который усиливает каспазный путь апоптоза.

Резкое снижение митозов, особенно в корковом веществе, связано с угнетением клеточной пролиферации, рост количества телец Гассалья и их размеров

- с усилением апоптоза и накоплением клеточных остатков, что в свою очередь влияет на активность макрофагов, которые увеличиваются, так как они участвуют в утилизации большого количества апоптозных клеток. В то же время общее количество клеток снижается из-за уменьшения популяции лимфоцитов и увеличения клеточной гибели. Кортикостероидное вещество уменьшается в объеме, становится более разреженным, с очагами фиброза.

Пропорционально увеличивается мозговое вещество из-за уменьшения коркового слоя.

Внутридольковые периваскулярные пространства расширяются, что связано с нарушением микроциркуляции и отеком ткани.

Междольковые септы утолщаются, наблюдается фиброз.

Высокогорные условия вызывают резкую инволюцию тимуса, угнетение лимфоцитоза и увеличение апоптоза клеток. Эти изменения обусловлены адаптацией организма к экстремальным условиям, прежде всего, гипоксии и окислительному стрессу.

Глава 5. Показатели заболеваемости и распространенности болезней у населения, проживающего в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызской Республики. В контексте полученных данных при исследовании костного мозга, морфофункционального состояния тимуса и

показателей иммунной системы проанализированные интенсивные показатели средних темпов заболеваемости и распространенности у лиц, исследуемых регионов за 2010 -2019 гг.

Установлено, что средний темп роста заболеваемости наиболее высокий в Жайильском районе, что выше в 1,05 раза и 1,1 в г. Бишкек и, соответственно в г. Нарын и Иссык-Кульском районе. Аналогичная динамика характерна и для детей (до 11 лет). У подростков (13 – 16 лет) показатели близкие в своих значениях, но общая тенденция в абсолютных цифрах сохраняется и она меньше в значениях, чем у взрослых и детей.

Темп роста распространенности идентичен по своим параметрам с показателем темпа роста заболеваемости (таблица. 5.1).

Из 12 классов болезней на первое место выходят различного рода новообразования. Так, у детей Жайильского района средний темп заболеваемости выше, чем в г. Бишкек в 2,8 раз, г. Нарын – в 3,1 раз и т.д. Также высоки и темпы роста заболеваемости новообразованиями отмечены у подростков, где они также превышают другие группы, за исключением Иссык-Кульского района, где этот показатель выше г. Бишкек в 1,6 раз.

Средние темпы роста заболеваемости у взрослых уменьшаются, но Жайильский район превышает по этому показателю г. Бишкек в 1,09 раз.

Если судить о средних темпах роста распространенности нозологий «новообразования» по Жайильскому району, то они также находятся в лидерах.

Наиболее высокий уровень отмечен в детском возрасте, увеличен у подростков (в 1,1 раз), значительно снижаясь у взрослых. Такая динамика явно свидетельствует о присутствии в окружающей среде канцерогенных факторов, приводящих к развитию онкологического процесса, который не способна остановить иммунная система.

Если исходить из данных литературного обзора, где подчеркивается, что тяжелые элементы, в частности, уран в основном выводится из организма через почки, можно было ожидать патологию со стороны мочевыделительной системы. Действительно у детей Жайильского района болезни мочевыделительной системы, судя по средним темпам роста заболеваемости превышает показатели г. Бишкек и др. районы в 1,33 раза. У подростков и взрослых это соотношение сохраняется, но менее выражено.

Эти показатели по Жайильскому району подтверждаются и данными средних темпов распространенности заболеваний мочеполовой системы за 2010-2019 гг., которые среди 12 классов болезней у детей выходят на первое место. Темпы роста снижаются у подростков, и далее у взрослых, но в сравнении с другими районами они значительно выше.

На третьем месте среди 12 классов заболевания стоят «врожденные аномалии» у взрослого населения, превышая г. Бишкек в 1,4 раза, а Иссык-Кульскую область – в 1,6 раз. Также значительное превышение отмечено в детском и подростковом возрасте (в среднем в 1,6 раз).

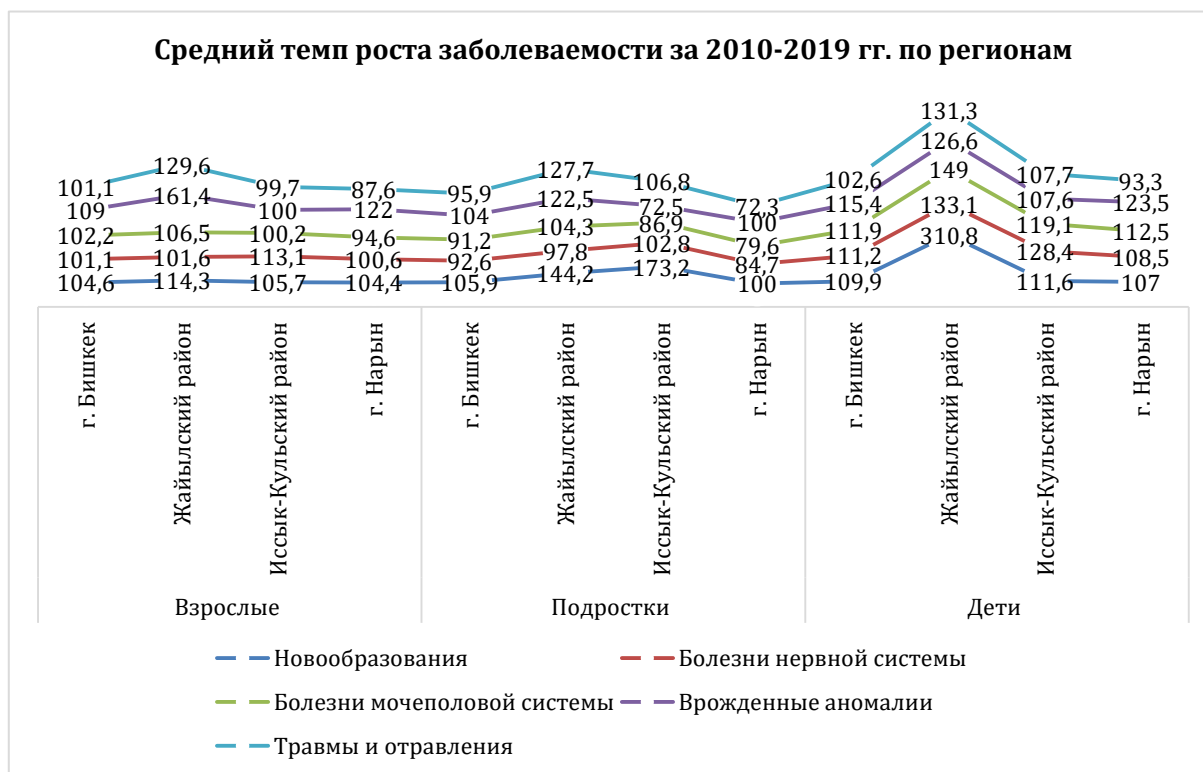


Рисунок 5.1 – Средний темп роста заболеваемости за 2010-2019 гг.

И здесь прослеживается объективная закономерность - показатели в детском и подростковом возрасте меньше, чем у взрослых. Это подтверждение того, что диагноз врожденной аномалии был поставлен лишь после 16 лет, что свидетельствует о недостатках в сфере здравоохранения детей и подростков.

Средний темп роста распространенности по Жайильскому району «врожденных аномалий» также выше по отношению к другим регионам во всех возрастных группах.

Обращают на себя внимание показатели средних темпов заболеваемости по нервной системе у детей Жайильского и Иссык-Кульского районов (больше чем в г. Бишкек на 1,19 и 1,15 раз, соответственно). У подростков и взрослых лиц показатели сравниваются. В то же время при анализе болезней кровообращения они выше в этих районах как у детей и подростков, так и остаются высокими.

Показатели средних темпов распространенности болезней нервной системы по Жайильскому району также высокие, уступая только показателям по Иссык-Кульскому району.

Это же относится к такому классу болезней как «травмы и отравления» - у детей Жайильского района они выше, чем в г. Бишкек в 1,27 раз, у подростков – в 1,3 раза, а взрослых – в 1,28 раз.

По другим классам болезней в Жайильском районе средние темпы заболеваемости превышают другие районы. Это относится к «болезням крови» - в детской группе, «болезням кожи и подкожной клетчатки»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. а) Установлено, что у умерших, начиная с новорожденного возраста (8 – 10 дней), а затем, в период I и II детства (4 - 11 лет), у подростков (13 – 16 лет) происходит замедленное созревание красного ростка костного мозга;

б) отмечено, что через год после рождения (грудной возраст) наблюдается ускорение темпов созревания клеток красного костного мозга во всех группах, которые усиливаются в период раннего детства (4 – 7 лет) у детей г. Нарын.

2. Показано ускорение темпов созревания белого ростка костного мозга в сторону увеличения количества сегментоядерных клеток в ущерб палочкоядерным в период новорожденности (8 – 10 дней) и в раннем детстве (1- 4 года), со снижением темпов созревания в подростковом возрасте.

3. а) Установлено, что в процессе созревания тимуса первые инвалютивные признаки появляются у детей г. Кара-Балта в грудном возрасте и в раннем детстве (1 – 4 года) в виде процессов склерозирования сосудистых

стенок, развития участков жировой ткани, где атрофические процессы постепенно, с возрастом, усиливались.

б) показано, что инволютивные процессы в тимусе в г. Нарын, г. Бишкек, Иссык-Кульского района и начинаются позже – первом детстве в виде преобладания коркового вещества над мозговым, увеличением, а затем уменьшением клеточных популяций (средних лимфоцитов) и усилением процессов апоптоза, но менее выраженным, чем в группе детей г. Кара-Балта.

4. а) Впервые показано, что начиная с периода новорожденности в группе детей г. Кара-Балта, и в меньшей степени в г. Чолпон-Ата и г. Нарын, в отличие от г. Бишкек, отмечается снижение Т-лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов.

б) В грудном возрасте (до одного года) у умерших детей г. Кара-Балта развивалось иммунодефицитное состояние в виде снижения хелперного и эффекторного звена иммунитета, которое проявлялось более выражено в грудном возрасте нарушениями процессов клеточного и гуморального иммунитета;

в) Установлено, вплоть до пожилого возраста показатели иммунной системы всех групп (кроме г. Кара-Балта), соответствуют возрастным рамкам.

5. Установлен факт цикличности структурных изменений в тимусе в зависимости от возраста и климато-географических и экологических условий, в процессе высокогорной адаптации животных.

б. а) Показано, что состояние красного и белого ростка костного мозга, морфологические иволютивные изменения тканей тимуса, показатели иммунной системы по основным параметрам коррелируют с показателями средних темпов роста заболеваемости и распространенности по районам.

б) Установлено, что наибольший рост новообразований тканей, врожденных аномалий, болезней мочеполовой системы характерен для лиц детского возраста Жайильского района, что связано с неблагоприятными экологическими факторами.

Установлено, что имеет место влияние климатических факторов (г. Нарын, г. Чолпон-Ата, г. Бишкек) на иммунную систему, но оно менее значимо в развитие заболеваний у лиц различного возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные, в процессе выполнения диссертации, позволили установить, что население г. Кара-Балта находится в зоне риска, связанного с воздействием неблагоприятной экологии, а у лиц (и животных), проживающих в горной местности с особенностями климато-географических условий. Нарушения в созревании красного и белого ростков костного мозга, ранняя

инволюция тимуса приводит к развитию состояния иммунодефицита, начиная с грудного возраста. В итоге, по г. Кара-Балта отмечается среди детей высокая заболеваемость новообразованиями, рост врожденных аномалий, патология мочеполовой системы, что требует пристального внимания со стороны системы здравоохранения по оздоровлению населения, внедрение экологических и социально-политических программ по снижению действия негативных факторов, решение вопросов по рекультивации хвостохранилища и т.д.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Abaeva, T. S.** Stages of the evolution of thymus atrophy in children in different cities of Kyrgyzstan [Текст] / Т. S. Abaeva, R. R. Tuhvatshin, M. Satybaldiev, A. Ergeshova, Z. Toichieva, S. Bakytova // Biomedicine. – 2023. - 43 (1) – P. 364-36; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=61064172>.

2. **Abaeva, T. S.** Evaluation of cadaveric bone marrow cells of children from different regions of Kyrgyzstan / Т. S. Abaeva, M. T. Zhanganaeva, M. A. Satybaldiev, Asan kyzy Zh., Beyshebay kyzy G., D. Junusov // Indian Association of Biomedical Scientists. Biomedicine (India) – 2022 - 42 (3) – P. 446-451. ISBN: 0970-2067. <https://elibrary.ru/item.asp?id=57609070>.

3. **Абаева, Т.С.** Morphology of intramural lymph vessels of the human heart [Текст] / Т. S. Abaeva, M.A. Satybaldiev, A. Alymkulov, A. Ergesheva // Heart, Vessels and Transplantation – Bishkek, 2019. - Vol. – 3, Issue - 4, - P. 173 - 176. <https://www.hvt-journal.com/articles/art149#>

4. **Abaeva, T. S.** Morphological Characteristics of Thymus in the Newborns in Different Climatic and Geographical Conditions of Kyrgyzstan [Текст] / Т. S. Abaeva, Zh. Muratov, R. Tuhvatshin, Zh. Abdullaeva, A. Seitova, V. Tursunova, M. Zhanganaeva, M. Satybaldiev, L. Dzhumaeva, M. Abdyraimova, F. Mamasadykova, A. Alimbekova // International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology. – 2020. – 9. – P.178-185; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=103362>

5. **Абаева, Т. С.** Влияние урановых хвостохранилищ состояние красного костного мозга у детей новорожденного возраста [Текст] / Т. С. Абаева, Р. Р. Тухватшин, М. Т. Жанганаева, Асан кызы Ж., Бейшебай кызы Г. // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2023. – №2. – С. 15-22; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54193506>.

6. **Абаева, Т. С.** Морфофункциональное изменение клеток вилочковой железы у крыс в условиях горной гипоксии [Текст] / Т. С. Абаева, Р. Р. Тухватшин, М. Т. Жанганаева, Асан кызы Ж., Бейшебай кызы Г. // Вестник

Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2023. – №2. – С. 22-28; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54193507>.

7. **Абаева, Т. С.** Морфологическое строение вилочковой железы у детей грудного возраста и у пожилых людей [Текст] / Т. С. Абаева, Р. Р. Тухватшин, Н. Т. Карашева // Клинико-морфологические аспекты фундаментальных и прикладных медицинских исследований: Материалы международной научной конференции. – Воронеж. – 2021. – С. 7-12; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45660530&pff=1>.

8. **Абаева, Т. С.** Морфофункциональная характеристика красного костного мозга у людей пожилого возраста в разных климатогеографических условиях Кыргызстана [Текст] / Т. С. Абаева, Р. Р. Тухватшин // Достижения современной морфологии–практической медицине и образованию. – Курск. – 2020. – С. 26-35; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43782099>.

9. **Абаева, Т. С.** Показатели красного костного мозга у людей юношеского возраста в разных климатогеографических условиях Кыргызстана [Текст] / Т. С. Абаева, Р. Р. Тухватшин, М. Т. Жанганаева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2020. – Т.20, № 9 – С. 142-145; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44310531>.

10. **Абаева, Т. С.** Показатели красного костного мозга у людей пожилого возраста [Текст] / Т. С. Абаева, Р. Р. Тухватшин // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2020. – Т. 5, № 5-6. – С. 10-17; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44745645>.

11. **Abaeva, T. S.** Macro and microscopic anatomy peculiarities of thymus in children and elderly people / T. S. Abaeva, R. R. Tukhvatshin, J. D. Abdullaeva // Alatoo Academic Studies. – 2020. – № 3. – P. 318-321; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44451192>.

12. **Абаева, Т. С.** Показатели красного костного мозга у детей раннего периода детства в разных климато географических условиях Кыргызстана [Текст] / Т. С. Абаева // Вестник Сибирской медицины. – 2019. – № 4. – С.9-14; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43842566>.

13. **Абаева, Т. С.** Особенности макро- и микроскопической анатомии вилочковой железы у детей раннего периода детства и у людей пожилого возраста [Текст] / Т. С. Абаева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т.17, №10 – С. 180-183; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32358153>.

14. **Абаева, Т. С.** Показатели морфофункционального состояния красного костного мозга человека в старческом возрасте [Текст] / Т. С. Абаева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т.17, №7 – С. 171-174; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: 1694-6839. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29816685>.
15. **Абаева, Т. С.** Показатели морфофункционального состояния красного костного мозга в старческом возрасте человека [Текст] / Т. С. Абаева // Вестник Международного Университета Кыргызстана. – 2017. – № 3 (33). – С. 90-95; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34868536>.
16. **Абаева, Т. С.** Макро-микроскопические структуры анатомии вилочковой железы у грудных детей и у людей пожилого возраста [Текст] / Т. С. Абаева // Вестник Международного Университета Кыргызстана. – 2017. – № 3 (33). – С. 96-102; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34868537>.
17. **Абаева, Т. С.** Показатели морфофункционального состояния красного костного мозга у взрослых людей [Текст] / Т. С. Абаева // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. –2016. – №5. – С.75-78; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28184736>.
18. **Абаева, Т. С.** Структура и органомерические показатели вилочковой железы у людей периода новорожденного и старческого возраста [Текст] / Т. С. Абаева // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – №6. – С. 23-26; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28113172>.
19. **Абаева, Т. С.** Изучение структуры и биометрические показатели вилочковой железы у детей раннего детства и людей пожилого возраста [Текст] / Т. С. Абаева // Международный академический вестник. – 2016. – № 5 (17). – С. 44-49; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27809479>.
20. **Abaeva, T. S.** Monography of central hematopoietic organ - the red marrow of a human. Morphological Status (the Status of Cell Populations) of the Red Marrow in Elderly People of Residents of Kyrgyzstan / T. S. Abaeva // LAP LAMBERT Academic Publishing – 2017. – P. 64; То же [Электронный ресурс]. – [Режим доступа]: <https://www.perlego.com/book/3415731/monography-of-central-hematopoietic-organ-the-red-marrow-of-a-human-pdf>.

Абаева Тамара Сураналиевнанын «Кыргызстандагы ар түрдүү климаттык – географиялык жана экологиялык шарттарда адамдын жана жаныбарлардын иммундук системанын органдарынын түзүлүү жана картаюу темпи» деген темада 14.03.03 -патологиялык физиология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изилдөө үчүн жазылган диссертациянын» деген темада 14.03.03 - патологиялык физиология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изилдөө үчүн жазылган диссертациянын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: кызыл кемиги, тимус, кадавер, чычкандар.

Изилдөө аймагы: Кызыл кемик жана тимусту жаш курагы боюнча 687 өлүктө, 1847 адамда жана 180 чычканда Кыргызстандын ар кайсы аймактарында изилдөө жүргүзүлдү.

Изилдөө предмети. Иммундук жана кан түзүүчү системасынын органдары, Кызыл кемиги, тимус.

Иштин максаты. Адамдын жана жаныбарлардын кан түзүүчү, иммундук системаларынын калыптанышынын жана картаюу ылдамдыгынын этиопатогенетикалык жана морфологиялык өзгөчөлүктөрүн жана Кыргызстандын ар кандай климаттык-географиялык жана экологиялык шарттарында жашаган калктын ооруларынын өнүгүшүндөгү ролун аныктоо.

Изилдөө ыкмалары. морфологиялык, лабораториялык-инструменталдык, патофизиологиялык, статистикалык.

Жыйынтыктары жана алардын жаңылыгы. Кара-Балта шаарындагы балдардын ымыркай курагында кызыл кемик жана тимус тарабынан орун алган патологиялык процесстер, наристе курагын кошо алганда, иммунодефициттик абалдын өнүгүшүнө алып келээри биринчи жолу көрсөтүлдү. Ушундай эле абал ушул эле топто жана карылыкта, ал эми башка топтордо карылыкта өнүгөт.

Жайыл районунда жашоо оорунун өсүшүнүн орточо темпинин жогорку көрсөткүчтөрү менен мүнөздөлөт: жаңы өсүүлөр, тубаса аномалиялар, зааражыныс системасынын оорулары, бул организм үчүн жагымсыз экологияга иммундук системанын патологиялык реактивдүүлүгүнүн чагылышы болуп саналат.

Чычкандардын бийик тоолуу жерде адаптациялануу процесси тимуста жаш курагына жана климатогеографиялык шарттарга жараша структуралык өзгөрүүлөрдүн циклдик фактысы аныкталган.

Колдонуу боюнча сунуштар. Билим берүү процессинде жана илимий изилдөөлөрдө колдонулушу мүмкүн.

Колдонуу чөйрөсү: патологиялык физиология.

РЕЗЮМЕ

диссертационной работы Абаевой Тамары Сураналиевны на тему: «Темпы формирования и старения органов иммунной системы у человека и животных, обитающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Ключевые слова: красный костный мозг, тимус, трупный материал, регионы Кыргызстана.

Объект исследования: Исследование костного мозга и тимуса по возрастному аспекту выполнен на 687 трупах, 1847 людей и 180 лабораторных животных из разных регионах Кыргызстана.

Предмет исследования. Красный костный мозг, тимус, клеточный состав тимуса лабораторных животных.

Цель работы. Определить этиопатогенетические и морфологические особенности формирования и темпов старения кроветворной, иммунной систем у человека и животных и их роль в развитии заболеваний населения, проживающего в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана

Методы исследования: морфологические, лабораторно-инструментальные, патофизиологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна.

Впервые показано, что патологические процессы, имевшие место со стороны костного мозга и тимуса в новорожденном возрасте у детей г. Кара-Балта, приводят к развитию иммунодефицитного состояния, включая грудной возраст. Аналогичное состояние развивается в этой же группе и в пожилом возрасте, тогда как в других группах – в старческом.

Впервые показано, что проживание в Жайильском районе характеризуется высокими показателями средних темпов роста заболеваемости. Установлен факт цикличности структурных изменений в тимусе в зависимости от возраста и климато-географических условий, в процессе высокогорной адаптации животных.

Рекомендации по использованию. В образовательном процессе и в научных исследованиях.

Область применения: патологическая физиология.

SUMMARY

dissertation of Tamara Suranalievna Abaeva «The rate of formation and aging of the immune system organs in humans and animals living in various climatic, geographical and environmental conditions of Kyrgyzstan» for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.03.03 – pathological physiology

Keywords: red bone marrow, thymus, cadaveric material, regions of Kyrgyzstan.

Object of the study: The study of bone marrow and thymus by age aspect was performed on 687 corpses, 1847 humans and 180 rats

Subject of the study. Bone marrow, thymus. Rats

Aim of the study. To determine the etiopathogenetic and morphological features of the formation and rate of aging of the hematopoietic, immune systems in humans and animals and their role in the development of diseases of the population living in various climatic, geographical and environmental conditions of Kyrgyzstan

Research methods. morphological, laboratory-instrumental, pathophysiological, statistical.

Results obtained and their novelty. It has been shown for the first time that pathological processes that occurred on the part of the bone marrow and thymus in newborn age in children of the city of Kara-Balta lead to the development of an immune deficiency condition, including infancy. A similar condition develops in the same group and in old age, whereas in other groups it develops in old age.

For the first time, it has been shown that living in the Zhaiyl district is characterized by high rates of average morbidity rates.

The fact of cyclical structural changes in the thymus has been established depending on age and climatic and geographical conditions, during the high-altitude adaptation of animals.

The degree of use or recommendations for use. The main conclusions and recommendations contained in the work can be used in preventive work, in the educational process and in scientific research.

Scope: pathological physiology.

Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 3 п. л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92