ру : u 5 " 2/ y - /

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

ФГУН «ЕКАТЕРИНБУРГСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИКИ И ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ ПРОМПРЕДПРИЯТИЙ» ГУН «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ им.Ф.Ф.ЭРИСМАНА»

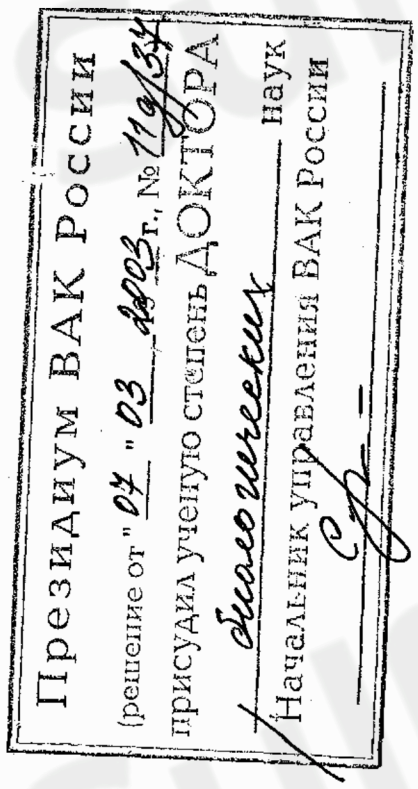
На правах рукописи

ДЕГТЯРЕВА ТАМАРА ДМИТРИЕВНА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНТОКСИКАЦИЙ НЕОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

14.00.07 - Гигиена

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук



доктор биологических наук Л.П Аксенова

Б.А. Кацнельсон

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

ЕКАТЕРИНБУРГ - 2002

Sulfatonic®

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ..... 6-16

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 17-74

1.1. Концепция биологической профилактики в современной гигиенической науке 17-29

1.2. Характеристика действия на организм токсических факторов, включаемых в предмет исследования..... 29-63

1.3. Данные об эффективности отдельных средств биологической профилактики при различных интоксикациях 64-72

Р е з ю м е 73-74

2. ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ... 75-122

2.1. Изучаемые токсические факторы и моделирование интоксикаций 77-83

2.2. Используемые биопрофилактические средства и общая схема их испытания 83-100

2.3. Методы изучения функционального состояния организма подопытных животных..... 100-110

2.4. Методы оценки влияния глутамината натрия и сапа- рала на цитотоксическое действие малорастворимых пылей токсичных элементов 110-114

2.5. Организация контролируемых курсов биопрофилактики для взрослого и детского населения..... 115-120

2.6. Математические и статистические методы обработки результатов исследования 120-122

Р е з ю м е 122

3. ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОВЫШЕНИЯ СОПРОТИВЛЯЕМОСТИ ОРГАНИЗМА НА ТОК-

Sulfatonic®

СИКОДИНАМИКУ И ТОКСИКОКИНЕТИКУ НЕКОТОРЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ТОКСИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ..... 123-174
3.1. Свинцовая интоксикация 123-134
3.1.1. Оценка эффективности глутамината натрия 123-129
3.1.2. Оценка эффективности экспериментальных бальнео- процедур (сероводородные ванны)..... 129-134
3.2. Фтористая интоксикация 134-155
3.3. Мышьяковая интоксикация 156-165
3.4. Хромовая и марганцевая интоксикация 165-173
Р е з ю м е 173-174
4. КОМПЛЕКСНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИЗОЛИРОВАННЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ СВИНЦОМ, МЫШЬЯКОМ И ХРОМОМ ... 175-200
4.1. Свинцовая интоксикация 175-190
4.2. Мышьяковая интоксикация 190-197
4.3. Хромовая интоксикация..... 197-199
Р е з ю м е 199-200
5. КОМПЛЕКСНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОПРОФИЛАКТИКА КОМБИНИРОВАННЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ МЕТАЛЛАМИ 201-222
5.1. Комбинация металлов: хром-свинец-мышьяк-кадмий . 202-208
5.2. Комбинация металлов: медь-свинец-мышьяк-кадмий . 209-216
5.3. Исследование стойкости защитного эффекта биопрофилактических комплексов после прекращения их приема 217-222
Р е з ю м е 222

Sulfatonic®

6. ЦИТОПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МАКРОФАГИ ГЛУТАМИНАТА НАТРИЯ И САПАРАЛА И ЕГО МЕСТО В БИОПРОФИЛАКТИКЕ..... 223-231
Р е з ю м е 231
7. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОНТРОЛИРУЕМЫХ КУРСОВ БИОПРОФИЛАКТИКИ ДЛЯ ВЗРОСЛОГО И ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ 232-252
7.1. Противофлюорозная эффективность глутаминовой кислоты для рабочих, подвергающихся хронической фтористой экспозиции..... 232-242
7.2. Эффективность пектина для детей с повышенным содержанием свинца в крови 243-247
7.3. Эффективность биопрофилактических комплексов (БПК) для детей, подвергающихся воздействию свинца в комбинации с токсичными металлами (хром, медь, кадмий) и мышьяком 247-251
Р е з ю м е 252
8. ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ 253-275
ВЫВОДЫ 276-278
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 279-359
ПРИЛОЖЕНИЯ..... 360-416

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АМФ - аденозинмонофосфорная кислота
АДФ - аденозиндифосфорная кислота
АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
АлТ - аланинаминотрансфераза
АМ - альвеолярные макрофаги

Sulfatonic®

5-АЛК - дельта-аминолевулиновая кислота

АсТ - аспартатаминотрансфераза

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж

ГК - глутаминовая кислота

ГН - глутаминат натрия

Г-8Н - восстановленный глутатион

в/бр - внутрибрюшинное введение

в/ж. - внутрижелудочное введение

МДА - малоновый диальдегид

НЛ - нейтрофильные лейкоциты

ОСО - обобщенный статус организма

ПМ - перитонеальные макрофаги

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СДГ - сукцинатдегидрогеназа

ПВК - пировиноградная кислота

СПП - суммационно-пороговый показатель

СНПС - состояние неспецифически повышенной сопротивляемости

ЦТК - цикл трикарбоновых кислот

ЩУК - щавелевоуксусная кислота

ЭЗ - энергетический заряд эритроцитов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В качестве одной из приоритетных задач, выдвигаемых в «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» на 2001-2005 годы и на период до 2010 года, выделяется развитие профилактики заболеваний, системы активного со-

Sulfatonic®

хранения и восстановления здоровья здорового человека. К числу ведущих факторов, формирующих здоровье работающего и общего населения, относятся состояние среды обитания, санитарно-гигиенических условий труда, образ жизни и др.

Вместе с тем, данные социально-гигиенического мониторинга свидетельствуют о высоком уровне загрязнения производственной и окружающей среды в целом химическими вредными веществами (А.И. Потапов и соавт., 1997-2001; Н.В. Зайцева и соавт.,1997, 2000; Р.С.Гильденскиольд и соавт., 2000; Н.Ф. Измеров, 2000; Г.Г. Онищенко, 2001, 2002; А.И. Потапов, 2002; Б.И. Никонов, 2000, 2002; Л.И. Привалова и соавт., 2001, 2002; С.В. Кузьмин и соавт., 2002 и др.). Из числа химических факторов воздуха рабочей зоны для отраслей промышленности, которые наиболее характерны для Урала, а также и других регионов России с развитой производственной базой (металлургическая, машиностроительная, горнорудная, химическая и др.), особое значение имеют неорганические соединения токсичных элементов - свинца, хрома, мышьяка, марганца, фтора и др. При этом наиболее типичным является одновременное воздействие на организм многокомпонентных комбинаций металлов, обладающих разносторонним токсическим, канцерогенным, мутагенным и другими эффектами вредного влияния на организм. Многие из них загрязняют также среду обитания в районах размещения промышленных предприятий, создавая такую токсическую нагрузку на значительно большие популяции, которая представляет реальную угрозу для их здоровья - в особенности, для здоровья детей (Н.В. Зайцева и соавт., 1997, 2000; Б.А. Ревич, 1999; Г.А. Ливанов и соавт., 1999; Л.И. Привалова и соавт., 1999, 2000, 2001 и др.). Известно, что под влиянием этих факторов растет заболеваемость теми болезнями, которые, хотя и не носят характера специфических, но могут отражать стертые формы их проявления

Sulfatonic®

и/или быть связаны с вызываемыми ими нарушениями общей сопротивляемости организма.

Основным направлением профилактики профессиональной, а также производственно или экологически обусловленной патологии всегда была и остается разработка технических и организационных мер, направленных на устранение или снижение интенсивности вредного фактора до того уровня, на котором экспозиция к нему не могла бы вызвать обнаруживаемого вредного эффекта даже у наиболее восприимчивых групп населения на протяжении всей жизни (предельно допустимые концентрации, дозы, уровни). Это направление профилактики, безусловно, сохраняет значение генерального, и его роль, очевидно, будет все более возрастать по мере увеличения рисков для здоровья, связанных с интенсификацией производственных процессов и усиливающимся техногенным загрязнением среды обитания.

Однако в тех случаях, когда в полной мере обеспечить выполнение традиционных мер гигиенической профилактики не удается, или когда невозможно хотя бы временно разобщить организм и загрязненную среду, высоко актуальной становится задача поиска таких воздействий на организм, которые, являясь сами по себе безвредными при длительном применении, способствовали бы повышению устойчивости групп риска к действию вредных факторов производственной среды и среды обитания. Это направление, использующее меры, нацеленные на повышение резистентности человеческой популяции, а не на улучшение среды, обозначено как «биологическая профилактика» (Б. А. Кацнельсон и соавт., 1995; В.А. К^б-пеЫп е.а., 1989; Р.№ко1оуа е. а., 1991).

Проблема индивидуальной биологической профилактики, рассматриваемой как благоприятное воздействие на общие или специфические биологические механизмы защиты организма, наиболее активно разрабатывалась на примере силикоза, в патогенезе которого первичным звеном является

Sulfatonic®

повреждение альвеолярного макрофага (К.И. Морозова, 1984; Н.Е. Кислицина, 1986; Л.И. Привалова, 1989; Б.А. Кацнельсон и соавт., 1995; Ю.В. Пластинина, 1999). Применительно к заболеваниям химической этиологии, развивающимся при воздействии неорганических ядов, в механизме действия которых важная роль отводится резорбтивной токсичности, накопленный опыт экспериментального обоснования профилактических воздействий, а также его теоретическая база развиты пока недостаточно.

В большинстве исследований, посвященных проблеме терапии и профилактики хронических интоксикаций (в том числе, изучаемых в данной работе, свинцовой, мышьяковой, хромовой, марганцевой и фтористой), внимание авторов было сосредоточено на поиске средств специфической элиминационной и механизменной терапии, тормозящих развитие тех или иных отравлений, причем, чаще всего, в лечебных, а не в профилактических целях. При этом используемые биопротекторы исследовались в основном на моделях экспериментальных изолированных интоксикаций и с применением практически всегда какого-либо одного из названных выше подходов (В.А. Шугаев, 1973; Н.В. Сигова, 1974; М.А. Дудченко, 1978; В.С. Бузлама, 1980; Н.А. Беляков, 1991; А.А. Мамырбаев и соавт., 1993; А.А. Королев, Б.П. Суханов, 1996; И.М. Трахтенберг и соавт., 1998; J. Niwelenki, Z. Lamorska, 1989; K. Schuman, B. Elsenhans, 1995; J.D. Bogden, e.a. 1997 и др.). Вместе с тем, одним из наименее разработанных аспектов является использование неспецифического подхода к биопрофилактике хронических интоксикаций неорганическими ядами, основанного на повышении общей реактивности организма. Фактически отсутствует и опыт комплексного подхода к биологической профилактике, использующего сочетание биопротекторов с различными механизмами действия, в том числе, при комбинированных металлоинтоксикациях.

Sulfatonic®

Кроме того, основной формой, в которой токсичные металлы воздействуют на организм в условиях горнорудного и металлургического производства, являются аэрозоли малорастворимых химических соединений (главным образом, оксидов и сульфидов). Естественная защита организма от воздействия таких частиц, прежде всего, связана с механизмами их элиминации из дыхательных путей, в которых важнейшую роль играет альвеолярный фагоцитоз и которые нарушаются при цитотоксическом повреждении альвеолярных легочных макрофагов фагоцитированными частицами. Поэтому целесообразно искать такие средства биологической профилактики, которые способны повышать не только устойчивость организма в целом к резорбтивной токсичности металлов, но и устойчивость макрофага к цитотоксичности частиц малорастворимых соединений этих металлов.

Диссертационная работа выполнялась в рамках отраслевых научно-исследовательских программ по гигиене «Эколого-гигиенические проблемы безопасности России и пути их решения» (1997-2000 г.г.), «Системная разработка мероприятий по гигиенической безопасности России» (20012005), а также грантов проектов РОЛЛ (Институт Устойчивых сообществ, США) № Д-03 «Свинцовое загрязнение предприятиями цветной металлургии: меры по охране окружающей среды и здоровья человека» и № 148-4 «Распространение опыта оценки и управления свинцовым риском, создаваемым медеплавильной промышленностью».

Цель исследования: Теоретически обосновать и экспериментально апробировать основные принципы и некоторые конкретные технологии биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями токсичных элементов, базирующейся на выборе и оптимальном сочетании различных подходов к торможению развития таких интоксикаций.

Для ее достижения решались **следующие задачи:**

Sulfatonic®

1. Исследовать в эксперименте на животных влияние средств, повышающих неспецифическую реактивность организма (активные метаболиты, адаптогены, витамины, бальнеопроцедуры), на токсикодинамику и токсикокинетику свинца, хрома, мышьяка, марганца и фтора.

2. Испытать влияние пектинового (свекловичного) энтеросорбента на освобождение организма от токсичных металлов (на примере свинца, мышьяка и их комбинации с другими металлами) и показатели их токсикодинамики.

3. Оценить профилактическую эффективность комплексного применения названных средств (с включением в него также кальция как металла-антагониста) при изолированных интоксикациях свинцом, хромом, мышьяком, а также их комбинации с другими металлами (медь, кадмий).

4. Апробировать экспериментальные модели для испытания цитопротекторного эффекта активных метаболитов и адаптогенов при повреждении макрофагов частицами малорастворимых соединений токсичных металлов и оценить его роль в механизмах биологической профилактики.

5. Использовать микроядерный тест для испытания возможности снижения опасности мутагенного действия металлов и их комбинаций с помощью биопротекторов, благоприятно влияющих на развитие хронических интоксикаций.

6. Оценить эффективность контролируемых курсов биопрофилактики на специально подобранных группах рабочих, подвергающихся токсической «фтористой» экспозиции в производственных условиях, и для детей, проживающих на территориях, среда обитания которых загрязнена выбросами медеплавильных предприятий.

7. Сформулировать основные принципы и закономерности биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями.

Sulfatonic®

Теоретическая значимость и научная новизна работы.

• Разработаны научные основы биологической профилактики вредных эффектов профессионального и экологически обусловленного хронического воздействия неорганических соединений токсичных элементов с использованием различных подходов к ней, в том числе, способов и средств, испытываемых с этой целью впервые.

• Впервые исследованы особенности токсикодинамики и токсикокинетикики свинца, хрома, мышьяка, марганца и фтора при воздействиях, повышающих устойчивость организма (глутаминат натрия, растительный адаптоген сапарал).

• Установлено, что комплексы, включающие несколько биопротекторов с не полностью совпадающими точками приложения и/или основными защитными механизмами действия более эффективны, чем те же биопротекторы при раздельном применении. Показана двусторонняя зависимость токсикокинетического и токсикодинамического эффектов биопротекторов.

• Впервые показана антимутагенная эффективность испытанных биопрофилактических комплексов при изолированном и комбинированном действии изучаемых токсикантов, что имеет особое значение с учетом наличия в среде обитания металлов (свинец, хром, кадмий) и мышьяка, обладающих канцерогенной и/или мутагенной активностью.

• Получены новые данные, свидетельствующие о роли биоэнергетического обмена, а также повышения резистентности макрофагов к цитотоксическому действию аэрозольных частиц соединений свинца, мышьяка и фтора, как неспецифических механизмов биологической профилактики интоксикаций.

• Установлено, что защитный эффект биопрофилактических комплексов при комбинированных интоксикациях сохраняется в течение продолжительного времени.

Sulfatonic®

• Показано, что уровень активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови при изолированных и комбинированных интоксикациях может быть использован в качестве критерия благоприятного токсикодинамиче- ского эффекта биопротекторов и их комплексов.

• На контингентах взрослого и детского населения показана эффектив- ность курсового применения некоторых средств биологической профилак- тики и их комплексов.

• Впервые для подтверждения эффективности биологической профи- лактики использован математический метод пошагового дискриминантно- го анализа.

Практическая значимость и внедрение результатов работы.

Материалы исследований использованы при разработке и выполнении ряда целевых программ, принятых в Свердловской области, реализация которых позволила достичь положительных результатов:

• «Охрана окружающей природной среды от свинцового загрязнения и снижение его влияния на здоровье населения Свердловской области» (утв. Постановлением Правительства Свердловской области № 293-П от 15.03.99);

• «План медико-профилактических и реабилитационных мероприятий на 1999 год для г. Первоуральска, подверженного воздействию вредных выбросов Среднеуральского медеплавильного завода» (утв. Постановле- нием Правительства Свердловской области» от 17.06.99 г. № 700-1111.);

• «Создание системы профилактики, диагностики и лечения заболеваний у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, в 2001 году» (утв. Постановлением Правительства Свердловской области от 11.03.2001 г. № 150-ПП).

С участием автора подготовлены:

Sulfatonic®

• ПДК солей фтористоводородной кислоты для воздуха рабочей зоны (Список «ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны», № 4617-88, поз.1155) и материалы для корректировки класса опасности оксида хрома (дополнение № 6 к списку ПДК № 4617-88, утв. Гл. гос. сан. врачом, № 5800-91);

• методические документы (федерального уровня):

- методические рекомендации: «Клиника, диагностика, лечение и профилактика профессионального флюороза» (Утв. МЗ СССР 07.02.1990 г. № 10-11/19);
- 3 пособия для врачей: «Оценка риска свинцового загрязнения окружающей среды для здоровья детского населения, подходы к формированию групп особо повышенного риска и принципы профилактики» (Утв. секцией по гигиене Ученого Совета МЗ РФ 02.04.1999 г.);

«Профилактика вредного действия мышьяка в горнорудной и металлургической промышленности» (Утв. секцией по гигиене Ученого Совета МЗ РФ 18.10.2000 г.); «Принципы и методы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной свинцовой интоксикации» (Утв. секцией по гигиене Ученого Совета МЗ РФ 28.12.2000 г.).

• Разработаны комплексы средств биологической профилактики, позволяющие снизить риск развития вредных эффектов профессиональной и экологически обусловленной экспозиции населения к токсичным факторам, связанным с техногенным загрязнением производственной и окружающей среды, приоритетным для условий Уральского региона. Проведение курсов биопрофилактики внедрено в практику работы детских дошкольных учреждений (ДДУ) ряда городов Свердловской области (Красноуральск, Кировград, Первоуральск и др.).

• Разработан и апробирован состав пищевой приправы, содержащей профилактические дозы глутамината натрия.

Sulfatonic®

• Для оценки эффективности профилактического применения биопротекторов и их комплексов рекомендовано определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови.

• Материалы диссертации используются при чтении лекций на кафедре гигиены и экологии с курсом гигиены детей и подростков Уральской государственной медицинской академии и курсах усовершенствования врачей по гигиене и профпатологии при Екатеринбургском МНЦ профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий МЗ РФ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. С помощью ряда безвредных препаратов, повышающих неспецифическую защитную реактивность организма, компенсирующих метаболические нарушения, характерные для конкретных интоксикаций, и способствующих выведению токсичных металлов из организма, удается частично предупредить токсическое действие свинца, фтора, мышьяка, хрома, а также многокомпонентных комбинаций токсичных металлов.

2. Токсикокинетические и токсикодинамические механизмы действия биопротекторов тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены: снижение задержки вредного вещества в организме тормозит развитие патологического процесса, а повышение устойчивости к повреждающему действию этого вещества на клетки и органы, контролирующие процессы его элиминации (легочный макрофаг, печень, почки), способствует сохранению эффективности этих процессов и тем самым - снижению задержки.

3. Комплексы, включающие несколько биопрофилактических средств с не полностью совпадающими точками приложения и не одинаковыми механизмами действия, более эффективны, чем те же биопротекторы при их изолированном применении. Действие однонаправленных биопротекторов (в частности, адаптогенов) не суммируется, и выбор должен быть в пользу тех

Sulfatonic®

из них, которые обладают наибольшей эффективностью защиты от конкретного токсиканта.

4. Эффективность средств биологической профилактики при действии неорганических ядов зависит от соотношения специфических (для данной патологии) и неспецифических механизмов действия биопротектора, но эти типы защиты чаще всего сочетаются.

Апробация работы. Материалы работы доложены: на I съезде токсикологов России (Москва, 1998); Международной конференции «Медицина труда в третьем тысячелетии» (Москва, 1998); Республиканской научно-практической конференции «Роль НИИ гигиенического профиля в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения» (Екатеринбург, 1999); Научно-практическом семинаре «Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 1999); Всероссийском Пленуме комиссии по канцерогенным факторам при МЗ РФ (Екатеринбург, 2000); IV Международном симпозиуме «Биологически активные добавки к пище: XXI век» (Санкт-Петербург, 2000); IV Международном конгрессе по иммунореабилитации человека и гигиене окружающей среды «Экологически обусловленные заболевания и реабилитация в медицине (Израиль, 2000); Пленуме Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ: Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения» (Москва, 2000); II Международном форуме «Здоровье детей и окружающая среда» (США, Вашингтон, 2001); Международном симпозиуме «Приоритетные направления противораковой борьбы в России» (Екатеринбург, 2001); Научно-технической конференции «Экологическая безопасность Урала»» (Екатеринбург, 2002) и др.

Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья

Sulfatonic®

рабочих промпредприятий МЗ РФ 22.04.2002 г. и на межотдельческой конференции Федерального научного центра гигиены им.Ф.Ф. Эрисмана МЗ РФ 13.05.2002 г.

Публикации: Материалы диссертации опубликованы в 41 научной работе, в том числе, 2 - за рубежом, 18 - в центральных изданиях, изданы 2 коллективные монографии, методические рекомендации и 3 пособия для врачей (федерального уровня).

Личный вклад автора.

Личный вклад автора в планирование, организацию и проведение исследований по всем разделам работы составляет 85 %. Обобщение, научный анализ, статистическая обработка и изложение материала производились автором самостоятельно.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Концепция биологической профилактики в современной гигиенической науке

На протяжении длительного периода развития гигиенической науки основным направлением профилактики профессиональной или экологически обусловленной патологии являлось осуществление мер по созданию условий, исключающих какие-либо воздействия на человека вредных факторов производственной или окружающей среды. В качестве ориентиров для достижения такой цели гигиенической наукой обосновываются (а государственным санитарным надзором - принимаются в качестве обязательных нормативов) величины предельно допустимых концентраций (ПДК), доз (ПДД) и уровней физических факторов (ПДУ). Аналогичные по смыслу нормативы регламентируются в большинстве развитых стран мира.

Разработаны и применяются также другие нормативные документы (санитарные правила, инструкции, указания и т.д.), регламентирующие безопасность условий труда и охраны здоровья работающего и общего населения.

Sulfatonic®

К числу регламентирующих мер, в частности, относятся периодические медицинские осмотры, способствующие раннему выявлению профзаболеваний. Кроме того, важное внимание уделяется организации рационального питания для работающих в условиях определенных производств.

Вместе с тем, в гигиене труда, промышленной токсикологии и, в целом, в медицинской экологии все шире распространяется понимание того, что научную основу управления рисками для здоровья популяций и групп, подвергающихся тем или иным вредным экспозициям, должно составлять не только установление безвредных или допустимых уровней воздействия на базе усредненных зависимостей типа «доза (интенсивность воздействия) - эффект» и «доза (интенсивность воздействия) - ответ», но и анализ факторов, определяющих существенную вариабельность чувствительности к вредному воздействию среды. В рамках этой проблемы может быть рассмотрена задача поиска встречного пути профилактики, ставящего целью снижение чувствительности (или повышение резистентности) определенных групп людей до такой степени, что даже при потенциально опасном уровне той или иной вредной экспозиции вероятность развития неблагоприятных для здоровья эффектов ее и/или тяжесть этих эффектов окажутся существенно сниженными. Например, в состав рационов лечебно-профилактического питания, призванных повысить сопротивляемость организма к профессиональным вредностям, включается оптимальное содержание белков, жиров, углеводов, а также витаминов, минеральных веществ, аминокислот и др. [242, 317, 430]. Предполагается, что входящие в рацион указанные компоненты обладают и антитоксическими эффектами по отношению к отдельным группам химических соединений.

В данной сфере исследований пока нет установившейся научной терминологии. Однако в последние годы за этим направлением все более укрепляется наименование «биологическая профилактика». В частности, в ряде работ профессора Б.А. Кацнельсона и соавт.[160, 622], а также доктора Р. №ко1оуа е. а. [668] именно данный термин рассматривается как наиболее адекватный. Это

Sulfatonic®

определение подчеркивает, что рассматриваемые методы и средства нацелены не на улучшение состояния производственной среды или среды обитания по ее физическим, химическим и иным характеристикам, от которых зависит уровень вредной экспозиции, а на повышение устойчивости индивидуума и/или группы, субпопуляции к такой экспозиции, поскольку эта устойчивость, резистентность, как и ее антипод - чувствительность, восприимчивость, являются категориями биологическими по своей сути и по контролирующим их механизмам.

Такое подразделение не рассматривается как абсолютное, поскольку конкретные методы биологической профилактики и возможность их реализации, как и возможность реализации конкретных мер управления средой, зависят от социально-экономических условий. Методы биологической профилактики требуют, как правило, значительно меньших затрат на единицу эффекта, однако, их нельзя рассматривать как экономически целесообразную альтернативу тем мерам, которые направлены на снижение вредной экспозиции. Оба подхода должны использоваться только как взаимодополняющие. Данное мнение разделяется и Б.А. Курляндским [198], рассматривающим в качестве единой задачи постоянное снижение уровней сформировавшегося химического окружения и повышение устойчивости к нему населения.

Между тем, в литературе существует немало публикаций, обсуждающих данную проблему, но с применением несколько иной терминологии. Так, например, в монографии М.П. Захарченко и соавт. «Диагностика в профилактической медицине» (1997) большая глава посвящена «коррекции донозологических состояний», под которой авторы понимают как применение «фармакологических средств адаптогенного действия, направленных на повышение устойчивости организма и повышение его резервных возможностей», так и «оптимизацию здоровья с помощью натуростимулянтов растений». В этой главе можно встретить и прямое указание на то, что авторы справедливо относят все эти неспецифические методы коррекции к профилактическим, называя их как «научная концепция профилактики донозоло- гических состояний».

Sulfatonic®

Вместе с тем, приведенный в работе термин «первичная профилактика» традиционно трактуется только как «система мер, направленных на устранение или ослабление существующих факторов риска и, таким образом, на снижение вероятности заболевания». По-видимому, «профилактика донозо- логических состояний» с помощью развиваемых самими авторами подходов, направленная не на устранение факторов риска, а на повышение устойчивости человека к ним, но ставящая перед собой ту же самую цель: снижение вероятности заболевания, также означает одно из направлений именно первичной профилактики, которое может иметь название «биологическая профилактика».

В ряде других частных работ по изучению эффективности некоторых фармакологических препаратов или биологически активных добавок (БАД) при воздействии различных вредных химических или физических факторов они рекомендуются как средства «повышения устойчивости организма» или для «предупреждения заболевания» [13, 131, 132, 212, 442, 443]. По- видимому, и данном случае можно также говорить о биологической профилактике и ее средствах.

Основная цель биологической профилактики - повышение резистентности к действию вредного фактора и снижение популяционного риска (идет ли речь о профессиональной или общей популяции), по мнению Б.А. Кацнельсона и соавт. [160], может быть достигнута двумя путями: либо через ограничение возможности попадания в него лиц с особо высокой чувствительностью, либо через индивидуальные воздействия на нее. Для этих двух направлений были предложены термины «коллективная» и «индивидуальная» биопрофилактика.

Так называемая «коллективная» биологическая профилактика требует поиска критериев групповой или индивидуальной чувствительности к развитию того или иного профессионального заболевания, опираясь на которые возможно существенно ограничить допуск в соответствующие профессии лиц, чувствительность которых особенно высока. Тем самым, можно было бы рассчитывать на формирование трудового контингента, который в целом более

Sulfatonic®

устойчив к действию данного вредного фактора, и снизить коллективный (популяционный) риск развития заболевания.

Например, в ряде исследований [324, 325, 623] была показана высокая информативность многопризнакового дерматоглифического фенотипа, описываемого с помощью математического аппарата распознавания образов, и разработаны алгоритмы тестирования предрасположенности к силикозу, асбестозу, флюорозу, ракам различных локализаций. Надежность прогнозирования была подтверждена дальнейшим прослеживанием судьбы большого коллектива не имеющих силикоза (даже в стадии 0-1) рабочих динасового завода, каждому из которых «предсказывалась судьба» на основании комплекса признаков, включающего дерматоглифический фенотип. За первые 3 года после распознавания предрасположенных только из их числа и были выявлены новые случаи заболевания. Это подтверждает мысль, что силикозом заболевают, если не исключительно, то преимущественно лица с особой к нему предрасположенностью, и не будь таких в составе рабочего контингента, профессиональная заболеваемость была бы значительно снижена.

Второй путь заключается в применении таких средств воздействия на индивидуальный организм в условиях той или иной экспозиции, которые повышали бы его резистентность к ней, сами на оказывая никакого вредного влияния. В связи с этим данный подход обозначается как «индивидуальная биологическая профилактика». Такое разделение на «коллективную» и «индивидуальную» биопрофилактику является несколько условным, поскольку в результате применения индивидуальных биопрофилактических воздействий хотя бы к части популяции в ней может быть достигнута та же цель, что и при «коллективной».

Проблема повышения устойчивости организма к различным заболеваниям не является принципиально новой для медицины. С давних времен используются и пропагандируются такие методы повышения общей сопротивляемости организма как закаливание, физическая культура, бальнеопро- цедуры, рациональное питание,

Sulfatonic®

здоровый образ жизни в целом [45, 175, 199, 317], а в восточной медицине - также такие средства как женьшень, элеутерококк, панты и т.д. [106]. С развитием медицинской науки углубилось теоретическое обоснование этих методов и к ним присоединилось использование витаминов, биомикроэлементов [45, 59, 60, 136, 442, 443], широкого круга природных и отчасти синтетических адаптогенов [493].

Российские ученые различных школ традиционно уделяют наиболее серьезное внимание анализу механизмов неспецифического повышения резистентности организма, развивая такие широкие биологические концепции как учение Г.Селье [389, 390] об общем адаптационном синдроме (ОАС) и, в особенности, Н.В. Лазарева [204, 205, 206] о состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС). Последнее устанавливается в организме под влиянием препаратов, обладающих широким спектром действия на организм, и названных Н.В. Лазаревым «адаптогенами» (женьшень, дибазол, элеутерококк и др.). Было показано, что адаптогены повышают неспецифическую резистентность и защищают организм от действия самых различных стрессоров, например, неблагоприятных факторов среды, наркотиков, раковых заболеваний и др. [45, 72, 106, 162, 362].

По мнению Н.В. Лазарева, СНПС достигается физиологическим путем без наличия признаков полома, наблюдаемых при ОАС, что и было подтверждено в ряде исследований [162, 362]. В дальнейшем Л.Х. Гаркави и соавт. [72, 73] было показано, что и другие раздражители (физические дозированные нагрузки, магнитные поля, антиоксиданты и др.), не относящиеся к адаптогенам, способны вызывать физиологическим путем реакции организма, отличные от стресса, и повышать его неспецифическую резистентность. Одним из важнейших выводов из этих исследований явилось также открытие стадийной закономерности изменения резистентности организма в зависимости, особенно, от дозы воздействия. В числе наиболее эффективных средств, с помощью которых организм вступает в фазу повышенной резистентности (названных авторами как состояние «тренировки» и «активации»), были названы и адаптогены.

Sulfatonic®

Таким образом, в целом теория и практика неспецифических методов повышения устойчивости организма к болезни вообще имеет давнюю историю и развитую теоретическую базу. Однако значительно менее исследованы перспективы такого подхода к биологической профилактике профессиональных и экологически обусловленных заболеваний (особенно связанных с воздействием неорганических ядов), основанного на изменении общей реактивности путем повышения неспецифической сопротивляемости организма. Даже в обширной монографии Л.Х. Гаркави и соавт.(1990) в главе, посвященной принципам применения реакций активации и тренировки для профилактики и лечения, об этих заболеваниях не упоминается вообще.

Токсикологи, развивавшие концепцию Н.В. Лазарева, уделяли внимание, в основном, изучению роли СНПС как фазы хронической интоксикации. Наиболее обстоятельно эта тема обсуждается в монографии Е.И. Люб- линой и соавт. «Адаптация к промышленным ядам как фаза интоксикации» (1971). Авторы показывают, что развитие фазы привыкания - одного из видов адаптации - при хроническом воздействии промышленных ядов сопровождается развитием СНПС, для которого характерно повышение устойчивости организма ко многим неблагоприятным воздействиям. Однако в качестве токсических агентов в монографии чаще всего рассматриваются органические яды и лишь на нескольких примерах неорганические газы и окислы металлов (магния, кальция, кадмия, бария и др.).

В исследованиях, проведенных Б.А. Кацнельсоном [160], а также рядом других авторов [334, 374, 418] на примере силикоза (самого распространенного и прогностически наиболее неблагоприятного заболевания из группы пневмокониозов) было показано, что механизмы СНПС играют важнейшую роль в проявлении эффектов сочетанного действия кварцевой пыли и ряда сопутствующих факторов (в том числе, токсических) и могут обеспечить проявления антагонизма между ними. С позиций биологической профилактики, представляют, в частности, интерес эксперименты, в которых развитие СНПС

Sulfatonic®

вызывалось умеренными физическими тренировками, стимулировавшими физиологические механизмы самоочищения легких и повышающими резистентность к цитотоксическому действию кварца.

Из конкретных средств, не специфически, но достаточно эффективно повышающих защитную реактивность организма по отношению к цитоток- сичным пылевым частицам, наиболее активно исследовалась в экспериментах Г.В. Ароновой [10], а затем К.И. Морозовой и соавт. [255, 256, 257] глу- таминовая кислота и другие активные метаболиты цикла Кребса (яблочная и янтарная кислоты). Положительные результаты были получены при испытании солей глутаминовой кислоты [90, 248, 487], а также препарата растительного адаптогена из семейства аралиевых - сапарала [92] - при резор- бтивном токсическом действии соединений фтора

Необходимость повышения неспецифической резистентности организма, как наиболее эффективного пути профилактики неблагоприятного действия факторов производственной и окружающей среды на человека, путем широкого применения в питании работающего населения продуктов заданного химического состава, то есть обогащенных витаминами, макро- и микронутриентами и биологически активными добавками, в том числе, пищевыми волокнами, поддерживается в настоящее время особенно активно. Именно с дополнительным поступлением в организм эссенциальных макро- и микронутриентов связывают возможность нормального функционирования защитных систем организма многие авторы [12,13, 414, 422, 442, 443].

Вопрос о необходимости повышения неспецифической устойчивости организма является актуальным еще и потому, что под влиянием вредных химических факторов производственной и окружающей среды растет забо- леваемость теми болезнями, которые очень часто не носят характер специфических, но могут отражать стертые эффекты этих факторов и/или быть связаны с вызываемыми ими нарушениями сопротивляемости организма. На снижение защитных сил организма, происходящее при воздействии химических веществ из

Sulfatonic®

производственной и окружающей среды, указывается в многочисленных работах [12, 13, 95, 139, 212, 231].

Важное значение эта проблема приобретает в связи с распространяющейся экопатологией в детском возрасте [131, 133, 212, 270]. Именно для растущего детского организма характерна повышенная чувствительность к внешним воздействиям и лабильность обменных процессов, связанная с незрелостью защитно-приспособительных механизмов. Во многих крупных городах у детей наблюдается рост заболеваемости сердечно-сосудистой системы, увеличение эндокринной патологии, аллергических заболеваний, снижение неспецифической сопротивляемости организма [4, 43, 131, 133,
157, 212, 273, 295, 296]. В связи с этим воздействия, направленные на повышение резистентности детского организма, имеют немаловажное значение [132, 270].

Понятие «резистентность» исторически нередко отождествляется с понятием «естественного иммунитета», хотя в физиологическом аспекте оно включает значительно более широкий круг явлений, чем последний. Резистентность проявляется в форме общей устойчивости организма к действию того или иного фактора, в том числе, химической природы [383]. Для характеристики явлений резистентности, относящейся к действию одного фактора, используется термин «специфическая», а по отношению ко многим воздействиям - «неспецифическая».

Учитывая неодинаковые механизмы токсического действия вредных химических агентов, основное внимание, как в клинических, так и экспериментальных работах, было направлено на поиск специфических методов повышения устойчивости организма к различным отравлениям.

Как показывает анализ литературы, внимание большинства исследователей в этой области было сосредоточено в основном на двух направлениях: повышение эффективности элиминационных механизмов, то есть о снижение внутренней дозы вредного вещества, и повышение резистентности

Sulfatonic®

органов-мишеней токсического и цитотоксического действия за счет влияния на ключевые звенья патологического процесса. Речь идет, таким образом, о влиянии, в первом случае, на токсикокинетику, а во втором - на токсикодинамику яда. Кроме того, достаточно часто рекомендуется использование физиологического или токсикологического антагонизма между двумя металлами или неметаллами (цинк и медь, цинк и свинец, кальций и фтор, фтор и алюминий) с тем, чтобы несколько превышающими обычную физиологическую потребность добавками одного из них препятствовать токсическому действию другого [60, 402, 403]. Механизмы этого антагонизма сложны, взаимообусловлены, реализуются на разных уровнях от молекулярного до организменного, и как показывают данные, имеющиеся в литературе, могут изменить в благоприятном для организма направлении и токсикокинетику, и токси ко динамику металла-токсиканта. Этот путь профилактики относительно специфичен, то есть направлен на конкретную интоксикацию.

С современных позиций, под профилактикой понимаются, во-первых, воздействия, предупреждающие развитие заболеваний (то есть первичная профилактика), а во-вторых, воздействия, направленные на коррекцию уже имеющихся нарушений и предупреждение новых, связанных с уже развившимся патологическим процессом (вторичная профилактика).

Нужно отметить, что на протяжении длительного периода времени основное внимание уделялось поиску путей специфической и механизменной **терапии** уже развившихся интоксикаций. **В** этом направлении имеется достаточно большой объем экспериментальных и клинических данных, как в отношении органических соединений, обезвреживание которых «in vivo» связано с их метаболическими превращениями [2, 14, 82, 210, 417], так и относительно неорганических ядов, являющихся предметом данного исследования [14, 17, 20, 289, 290, 634].

Основные работы в области профессиональных заболеваний и детской экопатологии, в том числе, развивающейся при воздействии тяжелых металлов,

Sulfatonic®

включают разработку мер реабилитационной терапии, обеспечивающей снижение токсикантов в организме и коррекцию изменений в состоянии здоровья, вызванных их воздействием, а применяемая неспецифическая реабилитация (с помощью адаптогенов, цитопротекторов, витаминов, ультрафиолетового облучения и др.) имеет своей целью повышение токсикорезистентности к повторному воздействию экологически вредных факторов. Речь идет, таким образом, также о вторичной профилактике, то есть профилактике прогрессирования уже развившихся симптомов токсического действия.

Безусловно, накоплен и определенный опыт экспериментального обоснования профилактических воздействий на организм с целью предупреждения развития как острых отравлений [80, 247, 248, 251, 360, 368, 395, 487], так и заболеваний, развивающихся при длительном воздействии токсических факторов [31, 49, 90, 163, 185, 228, 256, 319, 436, 490, 524, 669, 705].

Наибольшее развитие проблема биологической профилактики при хроническом воздействии вредных химических факторов получила на примере силикоза [160, 622].

Первыми средствами защиты макрофага (повреждение которого лежит в основе механизма действия малорастворимых пылей) от цитотоксич- ности пылевых частиц, показавшими высокую эффективность, были поли-винилпиридин-Ы-оксид (PVPNO), а затем - и некоторые другие полимеры, содержащие четвертичный азот [160]. Однако опасение ряда побочных эффектов таких полимеров делает их профилактическое использование едва ли применимым, а по-настоящему эффективны они только для терапии быстро прогрессирующего силикоза. Данный пример отчетливо показывает различие подходов к выбору средств патогенетической терапии и средств биологической профилактики с учетом их собственной безвредности.

В этом отношении заслуживает внимание использование в качестве именно профилактических биопротекторов макрофага глутаминовая кислота (глутаминат) и некоторые метаболиты цикла Кребса, изученное К.И.Морозовой и соавт. [10, 255,

Sulfatonic®

256]. В качестве других примеров средств индивидуальной биопрофилактики, способствующих развитию противоси- ликотического эффекта, могут быть приведены различные вещества антиок- сидантного действия, в частности, альфа-токоферол (витамин Е) и селенит натрия [163], а также дозированные физические факторы (импульсное электромагнитное поле - ИЭМП) и бальнеотерапия в виде йодных ванн [319], испытанные также в хронических экспериментах. При этом в последнем случае по большинству показателей силикогенеза совместное применение ИЭМП и йода давало более выраженный эффект, чем изолированное.

Однако по отношению к заболеваниям **химической этиологии,** в частности, развивающихся **при воздействии неорганических ядов,** в механизме действия которых важная роль отводится резорбтивной токсичности, накопленный опыт биологической профилактики гораздо меньше, арсенал конкретных средств значительно беднее, а теоретические основы значительно менее разработаны.

Известные экспериментальные работы, выполненные в рамках проблемы биологической профилактики, были посвящены в основном изучению эффективности различных энтеросорбентов (уголь различных типов, альгинаты, пектины и др.) в качестве средств, способствующих элиминации металлов из организма [227, 228, 436, 437, 470, 490], макро- и микроэлементов в обезвреживании токсических эффектов свинца и некоторых других тяжелых металлов [185, 524, 669, 705], глюконата кальция и витаминов при воздействии фторидов [30, 31, 49], некоторых иммуномодуляторов [212] и т.д. В экспериментах, выполненных в рамках кандидатской диссертации автора [90], было показано, что профилактический прием солей глутаминовой кислоты (натриевой, кальциевой или магниевой) перед началом 4-недельной ингаляционной затравки фтористым водородом, ослаблял токсическое действие HF на адениловую систему эритроцитов крови, а также способствовал увеличению концентрации фтора в моче и снижению его кумуляции в скелете.

Вместе с тем, нельзя не отметить, что в большинстве перечисленных исследований авторами делается упор на апробацию чаще всего **одного** из

Sulfatonic®

названных подходов к торможению хронических интоксикаций, что, с нашей точки зрения, является недостаточным. Лишь в одной из зарубежных работ, выполненных P. Nikolova e.a. [668], встречается указание о приеме рабочими, подвергающимися воздействию свинца, напитка, содержащего комплекс витаминов, минеральных веществ и аминокислот.

Обязательным условием биологической профилактики является длительное применение соответствующих средств и методов воздействия на большие контингента практически здоровых работающих людей и населения, либо имеющих некоторые признаки субклинической токсичности яда. Именно это предъявляет к ним требования полной безвредности. Как видно из литературных источников, в плане указанных условий, определенного внимания могут заслуживать лишь немногие средства.

1.2. Характеристика действия на организм токсических факторов, включаемых в предмет исследования

Соединения свинца, хрома, мышьяка, марганца и фтора относятся к числу приоритетных загрязнителей производственной и окружающей среды Уральского региона, а также многих других регионов России с развитой химической, металлургической, горнодобывающей, машиностроительной промышленностью. В связи с этим поиск средств и методов биологической профилактики вызываемых ими вредных токсических эффектов на работающее и общее население имеет немаловажное значение. Различные вопросы токсикологии этих элементов, патогенеза, клиники и лечения интоксикаций, а также их экспериментального моделирования освещены чрезвычайно большим числом литературных источников как оригинального, так и обзорного характера. Анализ всей этой литературы не входит в задачи работы, и в настоящем разделе рассматриваются только те сведения, которые имеют отношение к цели и задачам данного исследования, сформулированным во «Введении». В частности, в нем дается краткая характеристика ток- сикокинетики (пути поступления и распределения в организме,

Sulfatonic®

пути выведения) и токсикодинамики (поражаемые системы и органы, основные обменные нарушения) перечисленных химических веществ, знание которых лежит в основе поиска и выбора средств индивидуальной биологической профилактики вызываемых ими вредных токсических эффектов.

Свинец. Свинец как фактор риска приобретает в настоящее время особое значение, поскольку свинцовой экспозиции подвергаются не только численно ограниченные профессиональные группы, но и значительная часть общего населения.

Тенденция к повышению свинцового фона, связанная с техногенными источниками, отмечается во всех компонентах окружающей среды [112, 352, 381, 384, 385, 410, 614, 739]. От всех техногенных источников (цветная металлургия, сжигание каменного угля, выхлопные газы автомобилей, производство аккумуляторов, пайка, лужение и т.д.) свинец попадает в атмосферу [50, 112, 354, 355, 410]. Оседание аэрозольных частиц приводит к загрязнению им почвы [28, 66, 111, 223, 336, 380, 385, 759], откуда он переходит в растения, а затем и в организм животных [165, 168, 222, 373]. Смыв с загрязненной почвы, таянье загрязненного снега, а также промышленные стоки металлургических, машиностроительных и химических производств приводят к загрязнению открытых водоемов [94, 118, 146, 188, 192, 380, 384, 385, 410]. Важнейшей особенностью техногенного загрязнения окружающей среды свинцом (как и другими токсичными металлами) является стабильность накопления его в почве, а из нее - и в биоте [373, 672]. Поэтому риск для здоровья населения не исчезает даже после прекращения выброса свинца в атмосферу.

В производственных условиях источниками выделения соединений свинца в воздух рабочей зоны являются различные технологические процессы, связанные с выплавкой свинца и обработкой цветных металлов и их сплавов, производством меди, аккумуляторов и т.д. [122, 182, 207, 364, 373, 384,614].

Основной путь свинцовой экспозиции населения - с пищей и питьем, но для проживающих вблизи автомагистралей и в зонах, находящихся под

Sulfatonic®

свинецсодержащими выбросами промышленных предприятий, - также с вдыхаемым воздухом, причем в результате не столько непосредственного загрязнения атмосферы этими выбросами, сколько через попадание в зону дыхания пыли почвы, длительно накапливавшей свинец. Этот путь, а также прямое или через загрязненные руки заглатывание почвы играют основную роль в младшем детском возрасте и существенно повышает суммарную свинцовую экспозицию детей по сравнению со взрослыми [303, 336, 339, 340]. Основной путь экспозиции для рабочих промышленных производств, связанных со свинцом, - ингаляция загрязненного свинцом воздуха рабочей зоны и перенос его внутрь с загрязненных рук.

Свинец не относится к числу физиологически необходимых биомикроэлементов и является примесным токсичным элементом [165, 384, 385, 614]. Количество поступающего в организм свинца зависит от дозы, возраста, пола, места проживания, профессии, вредных привычек, индивидуальной предрасположенности [661, 691, 753]. Ежедневное поступление его в организм колеблется по разным данным от 20 до 1 ООО мкг и более, причем только с пищей и напитками может достигать 20-300 мкг/сут. [165, 482, 502, 559], а при профессиональном контакте - от 1000 до 8600 мкг/сут. [373, 482].

Скорость всасывания свинца в кровь при ингаляции зависит от его химической формы, растворимости, размеров частиц. По разным данным, в производственных условиях от 10 до 60% металла, поступившего со вдыхаемым воздухом, задерживается в органах дыхания [182, 308, 384, 385, 717]. При пероральном поступлении из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) всасывание в значительной мере зависит от растворимости в желудочном соке [482]. Недостаток в пище кальция, железа, меди, витамина Д повышают абсорбцию свинца в организме [123, 524, 670, 708]. У детей до 8 лет всасывание из ЖКТ достигает 50% от введенной дозы. В среднем от 10 до 41% металла, поступившего через ЖКТ, всасывается в кровь [717].

Sulfatonic®

Современные эпидемиологические данные не позволяют с уверенностью приводить сведения о так называемых «нормальных величинах» содержания свинца в крови, которые ранее указывались в литературе [117, 118, 304, 350, 384, 450, 531, 559, 588, 602, 614, 691].

Поступивший в организм свинец независимо от пути введения распределяется по органам и тканям. Затем происходит его перераспределение, при этом образуется два обменных пула свинца: быстрый - кровь, мягкие ткани и медленный - скелет. Показано, что период полураспределения из крови, например, у телят, составляет 22 часа [618]. Степень и порядок депонирования свинца тканями и органами подвержен большим колебаниям и зависит от пути его поступления, индивидуальных особенностей и вредных привычек (например, алкоголь способствует повышению проницаемости клеточных мембран, в особенности, клеток нервной системы, и, как следствие, повышенному отложению в них) [307, 753].

При внутрижелудочном поступлении ацетата свинца в течение 6 месяцев в организм белых крыс наибольший прирост содержания свинца в течение опыта обнаруживается (по мере убывания) в костях, зубах, головном мозге, печени, почках, эритроцитах, половых железах, плазме [385]. Напротив, многократное внутрибрюшинное введение ацетата свинца приводит к несколько другому порядку депонирования Pb^{2+} в паренхиматозных органах. Так, более выраженное накопление металла наблюдается в селезенке и печени, а затем в ткани мозга [196]. Последняя более всего чувствительна к его действию [451, 508, 724].

Важной особенностью является значительное накопление свинца в скелете, где концентрации его на один-два порядка выше, чем в других органах [196, 307, 530, 575, 589]. Даже после прекращения или снижения экспозиции депонированный свинец при определенных условиях может поступать обратно в кровь и мягкие ткани и обуславливать повышенный уровень его в крови [530].

У человека и млекопитающих основным путем выведения свинца из организма являются почки и желудочно-кишечный тракт [373, 385, 517, 717]. В

Sulfatonic®

небольших количествах он обнаруживается в слюне, желудочном соке, желчи, грудном молоке и др. [404, 596]. Обладая способностью проникать через плацентарный барьер, свинец может накапливаться в организме плода, оказывать неблагоприятное влияние на течение беременности и родов [537, 687, 742]. Как пренатальная, так и постнатальная экспозиция к свинцу приводит у животных к изменению коммуникабельности и агрессивности [558]. Время полувыведения свинца из крови и мягких тканей составляет 20-36 дней, из скелета от 1 до 20 лет [614, 656, 717].

Свинец относится к цитоплазматическим ядам с широким спектром действия на организм, что определяет многообразие патогенетических механизмов свинцовой интоксикации. Установлено, что токсические эффекты свинца могут проявляться даже при относительно низких уровнях воздействия, ранее считавшихся безопасными [207, 286, 305, 484].

В механизме действия свинца наиболее уязвимым и критическим звеном является повреждение системы синтеза гема. Нарушение порфириново- го обмена обусловлено торможением активности цитоплазматической де- гидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты (АЛКД) и гемсинтетазы (фер- рохелатазы), что возможно уже при низких концентрациях свинца в организме [734, 736]. В результате ингибирования АЛКД нарушается процесс дальнейших метаболических превращений дельта-аминолевулиновой кислоты - Ô-АЛК (АЛКД катализирует образование порфобилиногена из Ô- АЛК), а поскольку синтез самой Ô-АЛК не страдает, то концентрация ее в крови значительно повышается. Ингибирование гемсинтетазы, обеспечивающей взаимодействие кольца протопорфирина с ионом Fe^{2+}, приводит к неспособности последнего встраиваться в кольцо порфирина и образования гема не происходит. Так создаются условия для возникновения анемии и повышенного уровня протопорфирина в эритроцитах крови [123, 129, 272, 307, 501, 513, 546, 614, 661]. В костном мозге происходит увеличение доли молодых эритроцитов (ретикулоцитов) и базофильно-зернистых эритроцитов. Предполагают,

Sulfatonic®

что такой процесс связан с замедлением созревания эритроцитов в костном мозге [407, 409, 480].

Молекулярные механизмы ингибирования ферментов типа АЛКД и гемсинтетазы связывают с наличием в их активных центрах SH-групп, т.к. свинец, обладая высоким сродством к ним, блокирует сульфгидрильные группы и лишает их каталитической активности. Это относится и ко многим другим тиоловым ферментам, в частности, сукцинатдегидрогеназе [61, 196], а также восстановленному глутатиону Г-SH [666, 736] и зависимым от него ферментам (глутатионпероксидазе, глутатион-8-трансферазе и глута- тионредуктазе) [607]. Снижение уровня Г-SH связывают с нейротоксичностью свинца [666].

На субклеточном уровне наиболее характерным для действия свинца является влияние на проницаемость клеточных мембран и связывание их с сульфгидрильными, фосфатными и карбоксильными группами мембран клеток [123, 757]. Установлено, что свинец проходит через мембраны клеток посредством каналов, активированных истощением запасов внутриклеточного кальция [536, 627]. Нарушение структурно-функциональной целостности биологических мембран гепатоцитов, кардиомиоцитов и клеток мозга связывают также и с несостоятельностью системы свободно- радикального окисления и антиоксидантной защиты [196, 305, 447, 551, 607], развивающимся у крыс при воздействии свинца.

Кроме того, свинец «атакует» митохондриальную мембрану, вызывая функциональные и морфологические изменения в митохондриях. К одному из важнейших отрицательных эффектов такого влияния относится угнетение процессов дыхания, фосфорилирования и активного транспорта [123, 653], приводящее к нарушению биоэнергетического обмена клеток. Содержание АТФ в эритроцитах может снижаться до 33,3-88,2 % [166, 587].

Перечисленные аномальные изменения характерны для гепатоцитов, эпителиальных клеток нефронов и желудочно-кишечного тракта, эритропо- этических клеток костного мозга. Именно они определяют, соответственно,

Sulfatonic®

печеночный, почечный, желудочно-кишечный синдромы свинцовой интоксикации, влияние на кроветворную систему. Для свинца характерны также мутагенный и гонадотропный эффекты [454, 503, 616].

В экспериментах на лабораторных животных, получавших продолжительное время ацетат свинца в различных дозах, исследователи регистрируют наличие анемии, дистрофических изменений и некроза печени, катарального энтерита с некрозом в тонкой кишке, нарушение функции почечных канальцев, дистрофических изменений надпочечников, миокарда, головного мозга и скелетных мышц [53, 196, 375, 628, 747], уменьшение толщины хряща ростовой зоны бедренной кости [585]. В результате накопления свинца в костной ткани изменяется функционирование остеокластов и остеобластов. Антагонистические отношения между $РЬ^{2+}$ и $Са^{2+}$ приводят к деминерализации костной ткани и снижению в ней содержания кальция [196, 589].

Однако не только обмен кальция нарушается при свинцовом токсикозе. Патохимические сдвиги при сатурнизме объясняются также возникновением дисбаланса других жизненно необходимых макро- и микроэлементов: железа, магния, цинка, меди и др. [123, 253, 284, 586, 708, 722]. В свою очередь, дефицит этих минералов способствует вредному влиянию свинца на обмен витаминов [459].

Характерным для малорастворимых соединений свинца является повреждение альвеолярных макрофагов, что приводит к нарушению клеточных механизмов самоочищения легких от пыли. Цитотоксичность свинца для макрофагов установлена как в опытах in vivo, так и in vitro [102, 408, 429, 514, 515, 516, 556, 697].

Хроническая свинцовая интоксикация (ХСИ) представляет собой общее заболевание организма. Клиническая картина ХСИ описывает разнообразные патологические изменения со стороны органов кроветворения [3, 14, 182, 305, 307, 417, 540, 694], нервной [36, 478, 526, 548, 550, 665], сердечно-сосудистой системы [62, 74, 75, 138], почек [128, 299, 643, 692, 698], печени и кишечника [62, 213, 214], щитовидной железы, иммунной системы [441, 690, 698], женской и мужской

Sulfatonic®

репродуктивной системы [373, 417]. Выраженность всех этих нарушений и соотношение между ними зависят от дозы свинца, длительности воздействия, возраста и пола человека, его индивидуальной чувствительности. Канцерогенность РЬ не доказана [574].

Считается, что клиническая картина токсического действия свинца во многом определяется содержанием металла в крови, как у профессионально занятых рабочих [182, 209, 473], так и населения, проживающего в непосредственной близости от производств [112, 212, 350, 351, 473, 614, 711].

При длительном воздействии доз малой интенсивности на первый план выдвигаются неспецифические проявления, характеризующиеся общей слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью, некоторыми функциональными расстройствами со стороны желудочно-кишечного тракта, умеренными проявлениями иммунодефицита, невротическими реакциями [15, 130, 212, 231, 348, 583]. В дальнейшем проявления снижения устойчивости организма к действию свинца становятся более четкими и позволяют выделить ведущие реакции со стороны центральной нервной системы, печени, почек, крови.

Лимитирующим показателем свинцового риска для общего населения (помимо групп, подвергающихся профессиональной экспозиции) служит задержка психического развития детей.

Дети не только подвергаются более высокой свинцовой экспозиции в равных условиях загрязнения окружающей среды в силу, например, повышенной почвенно-пылевой нагрузки из-за попадания металлов из почвы в организм в связи с играми на загрязненных площадках, приема пищи руками, запачканными почвой, близостью зоны дыхания к поверхности земли и т.д., но и более чувствительны к токсическому воздействию свинца, чем взрослые. Это связано с тем, что детский организм в большей степени способен накапливать свинец в связи с ростом костной ткани и ограниченностью функциональных возможностей органов выведения свинца из крови, то есть, печени и почек. Кроме того, развивающийся организм, в особенности его нервная и иммунная системы, более чувствительны к вредному

Sulfatonic®

воздействию свинца, причем, поражение свинцом центральной нервной системы в критические периоды ее развития может оказаться стойким [4, 57, 116, 130, 463]. Отмечается, что в детском возрасте организм имеет повышенную чувствительность к воздействию тяжелых металлов, обладающих канцерогенным и мутагенным эффектами [584].

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, выполненных в ряде стран мира (США, Великобритания, Китай, Польша, Швеция и др.), а также различных регионах России (Москва, Санкт- Петербург, Пермская, Свердловская, Челябинская и Кемеровская области и др.) было показано наличие повышенного содержания свинца в крови у значительного количества детей младшего и старшего дошкольного возраста [156, 212, 281, 338, 339, 340, 342, 353, 402, 403, 404, 502, 519, 572, 652, 709, 739].

Содержание свинца в крови 10 мкг/дл принято как «настораживающий уровень», свидетельствующий о возможной токсической задержке психического развития; 10-19 мкг/дл рассматриваются как повышенный уровень, способный привести к проблемам в поведении ребенка и обучении, и требует проведения профилактических мероприятий; уровни выше 20 мкг/дл являются достаточно опасным и указывают на необходимость клинического обследования и терапии [212, 350].

Особенностью экопатологии детского возраста, обусловленной свинцом, является наличие у детей изменений со стороны нервной системы, состава периферической крови, нарушение функции почек, сердечнососудистой и иммунной системы [4, 37, 43, 57, 109, 131, 157, 212, 272, 273, 274, 311, 387, 394, 411, 463, 496, 706, 755].

При этом для ранних стадий токсического действия свинца характерны неспецифические проявления, в основе которых лежат регуляторные нейроэндокринные, нейровегетативные и иммунные дисфункции, но не структурные изменения клеток и тканей [171]. Слабая устойчивость детей к тяжелым металлам и появление у них синдромов соответствующих органо- патий,

Sulfatonic®

по мнению М.Б. Раманаускайте и соавт. [348], объясняется более низкими защитными и адаптационными свойствами ребенка.

Таким образом, как следует из литературных данных, в организме свинец распределяется между всеми органами и тканями, действие на которые определяет многообразие токсических эффектов этого металла. Важной особенностью свинца является относительно стойкое отложение его в костной ткани, которая может служить внутренним источником, поддерживающим повышенный уровень металла в крови длительное время после прекращения или снижения внешней экспозиции. Специфическими для эффектов хронического действия свинца на организм являются вызываемые им нарушения таких важнейших биохимических механизмов как подавление синтеза гема (ведущее к свинцовой анемии); блокада 8Н-групп важнейших ферментных систем, в том числе, участвующих в окислительно-восстановительном и биоэнергетическом обмене; угнетение процессов дыхания и фосфорилирования; влияние на метаболизм кальция и других жизненно важных макро- и микроэлементов.

Мышьяк. Мышьяк относится к группе «металлоидов» и существует в различных валентных состояниях (+5, +3, -3). Его роль как биоэлемента изучена недостаточно. Известно, что он стимулирует образование гемоглобина, влияет на метаболизм аргинина, цинка и марганца [326, 497, 660].

Промышленное производство и использование мышьяка и его соединений приводит к значительному превышению его содержания в объектах окружающей среды над естественными фоновыми значениями. Добыча и переработка мышьяковых, золотомышьяковых и полиметаллических руд, выплавка и рафинирование цветных металлов (цинк, медь, олово), получение серной кислоты, суперфосфата; синтез и использование мышьяксодер- жащих ядохимикатов, препаратов, антисептиков и реагентов; сжигание каменного угля, нефти, торфа, сланцев играют существенную роль в загрязнении мышьяком объектов природы, атмосферы и воздуха рабочей зоны [100, 266, 440, 599].

Sulfatonic®

Мышьяк поступает в организм животных и человека ингаляционным путем, с пищей и водой. Кроме того, для многих его соединений доказана возможность приникать через неповрежденную кожу, слизистые оболочки и плаценту. Средний дневной уровень поступления мышьяка с пищей для человека составляет от 3,5 до 40 мкг в день [598], но может значительно увеличиваться в зависимости от характера питания и места проживания. В настоящее время Аэ присутствует в большинстве продуктов в связи с включением его в кормовые добавки в рационах сельскохозяйственных животных, а также в состав пестицидов, фунгицидов, древесных консервантов, стерилизаторов почвы [123, 267].

Метаболизм мышьяка в организме зависит от его химического состояния, а устойчивость той или иной формы определяется характеристиками внутренней среды организма, в первую очередь, pH и окислительно- восстановительным потенциалом среды [123, 651].

Абсорбция мышьяка при пероральном и ингаляционном поступлении составляет от 60 до 80%, при этом для **Аб-У** характерно более быстрое аб-сорбирование, чем для Аз-Ш. Кожные аппликации приводят к аккумулированию АБ В коже и медленному транспорту из нее в ток крови.В кровяном русле мышьяк локализуется в эритроцитах (до 86-99%), причем АБ-Ш проявляет большую степень сродства к эритроцитам. В последних 95% АБ накапливается в гемоглобине и 1% в мембране [123, 673].

Кинетика распределения АБ В тканях зависит от химической формы и пути поступления. При введении арсенитов (Аз-Ш) концентрации в тканях оказываются более высокими, чем в случае арсенатов (АБ-У).

При ингаляционном поступлении мышьяк обнаруживается в более высоких концентрациях (в порядке убывания) в легких, печени, почках, селезенке, при внутривенном - появляется немедленно в большинстве тканей, при поступлении через желудочно-кишечный тракт концентрации его в мягких тканях увеличиваются значительно медленнее. Мышьяк обнаруживается и в других тканях

Sulfatonic®

и органах: вилочковой железе, слизистой желудочно-кишечного тракта, мышечной и нервной ткани [266, 640, 682, 703, 745].

Характерным для Аз является экскреция его из крови крыс в желчь и наличие высокого градиента желчь / плазма, равного 630, что свидетельствует об активном транспортном механизме, по-видимому, вследствие образования комплексов **Лб-Ш** с макромолекулами [123]. При введении в желудок мышьяка он обнаруживается в печени в 2 раза, а в желчи в 10 раз больше при использовании его 3-валентной формы в отличие от 5- валентной. Очевидно, печень, желчь и плазма относятся к главным депо АЭ- III и являются средой, где происходит его детоксикация [637]. В связи с этим большинство исследователей в эксперименте в качестве критерия его содержания в организме определяют содержание **Аб** в печени. Через 2-4 недели после инокуляции повышается уровень АБ В НОГТЯХ, волосах и коже, т.е. тканях, богатых кератином и обладающих способностью связывать АБ. Ю.И. Москалев [260] считает, что в целом величина всасывания для мышьяка равна 0,5.

Выведение мышьяка из организма в основном происходит через почки (от 60 до 80%), незначительно через желудочно-кишечный тракт, а также потовые и молочные железы. При пероральном введении человек выделяет до 4% АБ С фекалиями, однако, у крыс эта цифра увеличивается до 25% [542], причем, АБ-Ш выводится из организма быстрее АБ-У. Период полувыведения мышьяка называется от 10 до 20 часов [123].

Известно, что инкубация АБ-У С животными тканями приводит к его восстановлению в АБ-Ш, причем считается, что в этом процессе участвуют тиоловые соединения этих тканей. Затем в организме происходит процесс детоксикации арсенитов, который заключается в метилировании соединений мышьяка. Результатом метилирования является образование метаболитов (только у человека) - метиларсоновой (МАК) и диметиларсоновой (ДМАК) кислот [499, 552, 651, 676, 725, 744].

Мышьяк является классическим ядом с широким спектром действия, токсические свойства которого зависят от его химического состояния: 3-х

Sulfatonic®

РОССИЙСКАЯ „„
ГОСУДАРСТВЕННАЯ
БИБЛИОТЕКА

валентные соединения мышьяка токсичнее 5-ти валентных и усиливаются с увеличением растворимости [100, 189, 267, 277, 740].

Специфические эффекты, обусловленные соединениями мышьяка, связаны с нарушением тканевых окислительных процессов, причем, биохимическая реализация этого эффекта различна у мышьяка разной валентности.

Мышьяк является тиоловым ядом, блокирующим SH-группы белковых соединений, в том числе, цистеина, липоевой кислоты, глутатиона, тиолзависимых ферментных систем. Ключевую роль в токсичности этого агента играет ингибирование липоевой кислоты и кофермента А, приводящие к нарушению реакций цикла трикарбоновых кислот [123, 505, 571, 641, 663]. Наиболее детально изучено влияние мышьяка на ферменты декарбоксилирования: пируватдегидрогеназу и а-кетоглутаратдегидрогеназу. Угнетение активности пируватдегидрогеназы, происходящее в результате инактивации содержащихся в ней SH-rpynn, влечет за собой нарушение окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты (ПВК) и приводит к ее накоплению в крови и тканях [699]. Известно, что ПВК занимает одно из центральных мест в метаболическом обмене. Она связана со всеми видами метаболизма: углеводным, белковым, жировым, в связи с чем изменение содержания ПВК ведет к возникновению вторичных патологических процессов, которые лежат в основе патогенеза интоксикации.

Кроме того, под действием мышьяка отмечаются изменения активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), поскольку происходит блокирование активности и ацетилкофермента А, что, в свою очередь, нарушает синтез лимонной и щавелевоуксусной кислоты. Истощение запасов восстановленного глутатиона (Г-SH, также содержащего SH-группы) усиливает цитотоксический эффект As-III и As-V [674]. Для As-III характерно блокирование SH-rpynn и многих других биосоединений, приводящее к ингибированию ферментных систем. К их числу относится, например, ДНК-полимераза, с изме-

Sulfatonic®

нением активности которой связывают механизм действия мышьяка на митоз, синтез и распаривание ДНК [123].

В патогенезе мышьяковой интоксикации важную роль играет также влияние As на пути биосинтеза гема (в частности, на активность таких ферментов как феррохелатаза, гемооксидаза, порфобилиногендезаминаза, уро-порфириндекарбоксилаза и др.), что приводит к анемии, ретикулоцитозу и увеличению выделения порфиринов с мочой [577].

Клиническая картина интоксикации обусловлена видом мышьяковистого соединения, зависит от дозо-временной связи, пути поступления, растворимости и индивидуальной чувствительности к As. Несмотря на некоторые особенности симптоматики и тяжести поражения, картина хронического отравления в целом имеет общие черты.

В экспериментах на животных отмечается в крови анемия, снижение уровня гемоглобина, ретикулоцитоз, гипогликемия, угнетение активности холинэстеразы, снижение количества SH-групп, увеличение ПВК. Развиваются изменения в состоянии центральной нервной системы (снижение сум- мационно-порогового показателя, соотношения хронаксий мышц- антагонистов голени), регистрируется падение тканевого дыхания, уровня гликогена в печени, активности дегидрогеназ в сыворотке, увеличение ко- пропорфирина в моче, депонирование As в организме, злокачественные новообразования [100, 152, 523, 559, 612, 682, 688, 701]. Малорастворимые соединения мышьяка (арсенопирит, сульфид свинца и др.) оказывают цитотоксическое действие на альвеолярные макрофаги [408, 409, 539].

В экспериментах на различных видах животных установлены мутагенный, эмбриотоксический, гонадотоксический и тератогенный эффекты мышьяка [115, 266, 267, 397, 655, 712, 740], а также доказано канцерогенное действие. Так, мышьяковистый ангидрид, арсенат кальция и арсенопирит, помещенные в полиэтиленовую капсулу на так называемый «малый желудочек» белых крыс, через 2 года наблюдения вызывали образование адено- карцином желудочка у 5 из 56 животных [161].

Хроническая интоксикация при профессиональном воздействии развивается, главным образом, у рабочих, занятых в процессе переработки медных, золотых и

Sulfatonic®

свинцовых руд, мышьяксодержащих пестицидов, а также у населения, подвергающегося чрезмерному воздействию мышьяка, содержащегося в пищевых продуктах, питьевой воде, лекарственных средствах, атмосферном воздухе.

Интоксикация характеризуется полиморфной клинической симптоматикой. Мышьяковистую интоксикацию можно подозревать у любого лица с комбинацией следующих симптомов: нервные, желудочно-кишечные, кар- диоваскулярные и респираторные расстройства, гемолитические отклонения, кожные поражения, нарушение функционального состояния печени и почек [3, 51, 100, 594, 619, 677, 740]. Диагноз подтверждается наличием мышьяка в моче от 200 и более мкг/л, при норме 10-20 мкг/л [100, 744, 745]. Повышенный уровень содержания мышьяка в волосах и ногтях (100 мкг/100 г и более) является дополнительным подтверждением мышьяковой интоксикации [100, 458]. Между содержанием в воздухе рабочих помещений и уровнем экскреции мышьяка-Ш обнаруживается корреляционная связь [499, 676, 744, 745].

Накопление мышьяка в организме (при отсутствии диагностированной интоксикации) может приводить к повышенной заболеваемости работающих с временной утратой трудоспособности, к значительному увеличению онкологической заболеваемости [401, 617]. Считается доказанной связь между развитием злокачественных новообразований кожи, дыхательных путей, печени, лимфатической системы у человека под воздействием неорганических соединений мышьяка [267, 505, 564, 565, 573, 599, 600, 604, 605, 606, 612, 617, 657, 681, 683, 712, 752, 756, 761].

Мышьяк представляет для человека и генетическую опасность. Под влиянием его действующих доз частота хромосомных аббераций в лимфоцитах крови человека в опытах ин витро возрастает в 11-13 раз по отношению к контролю [115, 671, 683].

У населения, проживающего в зоне загрязнения окружающей среды мышьяком, обнаруживаются признаки хронического отравления. Например, у 53 человек из 79, живущих в течение 20 лет вблизи от завода, производящего инсектициды, выявлялись типичная пигментация кожи, кератоз в области кистей и ступней, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, анемия, признаки

Sulfatonic®

заболевания печени и нервной системы, связанные с использованием в хозяйственно-бытовых целях воды из поверхностных скважин, в которых обнаружен мышьяк в концентрациях от 5 до 58 мг/л [591]. Наличие мышьяка в моче обнаруживается у детей, которые находятся в среде обитания, загрязненной мышьяком (жилые помещения, почва, песочницы) [610].

Таким образом, судя по литературным данным, мышьяк, как и свинец, при поступлении в организм в повышенных количествах распределяется между всеми органами и тканями. К критическим органам и системам относятся центральная и периферическая нервная система, респираторный и желудочно-кишечный тракт, печень и почки, ткани, богатые кератином (ногти, волосы и другие), а также эритроциты крови. Специфическими биохимическими эффектами для этого металлоида являются блокирование SH- групп ферментов, в том числе, принимающих участие в окислении пирови- ноградной кислоты, нарушение тканевого дыхания и биоэнергетического обмена. Доказанным для мышьяка считается мутагенное и канцерогенное действие.

Хром. Хром преимущественно проявляет валентность +2, +3, +6. Однако биотические свойства присущи лишь его трехвалентной форме [534].

Хром относится к биомикроэлементам, и в норме содержится в тканях животных и человека. Он необходим в качестве активатора ряда ферментов, участвует в обмене липидов, холестерина, углеводов (влияние на толерантность к глюкозе) и в биоэнергетических процессах, оказывает благоприятное действие на процессы жизнедеятельности [7, 26, 314, 495, 568, 633].

В организме шестивалентный хром может превращаться в трехвалентный [369]. Среднесуточная физиологическая потребность взрослых людей в хроме составляет 50-250 мкг, в норме содержание хрома в цельной крови человека составляет 1,0, в сыворотке крови - 0,2-7,0, в эритроцитах - 5,4, в моче - 1,8-11 мкг/л [461, 633].

Основными антропогенными источниками поступления хрома в окружающую среду являются заводы по производству железа, стали, ферросплавов, хромовых соединений, красителей, дубителей кожи, огнеупорного кирпича, цемента, а также отвалы железохромных шлаков. Вокруг предприятий черной и цветной

Sulfatonic®

металлургии, нефтеперегонных заводов формируются зоны загрязнения почвенного и растительного покрова, природных вод тяжелыми металлами, в том числе, и хромом. Накопление хрома в почве возрастает до 700 мг/кг и выше и приводит к повышенному содержанию его в организме животных и растениях [186, 314].

В загрязненных промышленных районах, а также в производственных условиях хром и его соединения поступают в организм в избыточных количествах, главным образом, с вдыхаемым воздухом и через желудочно- кишечный тракт, а также путем резорбции с поверхности кожи.

Распределение Сг в организме и его накопление в органах зависит от пути поступления, вида соединения, его растворимости, дозовой нагрузки.

Поступление хрома в организм сопровождается увеличением его уровня в крови [461, 462, 549]. Высокой способностью к материальной кумуляции хрома обладают печень, почки, селезенка, трубчатые кости, а также легкие, если металл поступает через органы дыхания [461, 506, 509, 650, 732]. Освобождение разных тканей от хрома происходит с различной скоростью. Наиболее медленно освобождаются от хрома легкие, костная ткань и эритроциты. С мочой в течение первых суток после введения выводится примерно половина поступившего в организм хрома, а в дальнейшем темп его выведения с мочой резко замедляется. Напротив, количество металла, определяемое в кале, примерно одинаково в течение первых 4-х дней после введения, а затем отмечается его постепенное уменьшение. При длительном поступлении в организм повышенных доз хрома процессы всасывания и накопления преобладают над процессами выведения [33, 252, 285, 462, 529].

Зависимость между содержанием хрома в организме и количественными показателями его токсического действия до настоящего времени не установлена.

Хром обладает широким спектром токсического действия на организм (что позволяет отнести его к группе протоплазматических ядов), которое коррелирует с его валентностью. Наиболее токсичны соединения 6- валентного хрома, высокотоксичны - 3-валентного, менее токсичен - металлический и 2-валентный хром. Значительное усиление токсичности хрома-VI по сравнению с Сг-Ш определяется способностью первого проникать внутрь ядра, изменяя при этом

Sulfatonic®

функциональное состояние мембран и внутриклеточных структур [123, 461, 535]. Вследствие этого изменилась кинетика элемента, и у него появились выраженные сенсибилизирующие, цитоток- сические, мутагенные и бластомогенные свойства. Высказывается мнение, что токсические свойства Сг-У1 могут быть связаны с генерацией свободных радикалов при восстановлении Сг-У1 в Сг-Ш [737].

Механизм проникновения хрома-VI в клетку связан с системой транспорта сульфата и сопряжен со своеобразной «инактивацией», т.е. с переходом металла в трехвалентную форму [597]. Максимальной способностью восстанавливать Сг^1 обладают ткань печени и эритроциты, в меньшей степени - ткань легких а также другие жидкие среды организма и субклеточные фракции тканей: слюна, желудочный сок, почки, надпочечники, кожа, подкожная клетчатка и т.д. [123, 639, 754].

При сравнительном тестировании различных субклеточных фракций печени и альвеолярных макрофагов было отмечено, что основное восстановление Сг^1 наблюдается в цитозоле, митохондриях и микросомах, а главная роль в этом процессе отводится НАДФ-Н - зависимому ферментному механизму [686]. Обратный переход хрома-Ш в хром-VI в живых организмах считается невозможным [123].

В механизме токсического действия хрома важная роль отводится его влиянию на состояние окислительно-восстановительных и биоэнергетических процессов. Так, показано, что как хром-Ш, так и хром-У1 снижают активность окислительного фосфорилирования и нарушают транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий. Однако, если Сг-У1 вызывает этот эффект уже в микромольных концентрациях, то Сг-Ш в концентрациях на 2 порядка более высоких. Считается, что Сг-У1 ингибирует окислительное фосфорилирование благодаря захвату электронов дыхательной цепи, что блокирует восстановление кислорода, и/или благодаря окислению ЭН- групп, тогда как Сг-Ш, возможно, образует координационные комплексы с ферментами, участвующими в транспорте электронов и/или в синтезе АТФ. Выявлена корреляционная связь между снижением потребления кислорода и уровнем АТФ в клетках, а также угнетение активности

Sulfatonic®

фермёнтов, действующих на начальном и конечном этапе дыхательной цепи, в частности, сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы [268, 269, 285, 395, 635].

В ряде экспериментов продемонстрировано, что для хрома 6- валентного характерен дозо-зависимый цитотоксический эффект, проявляющийся в снижении жизнеспособности альвеолярных макрофагов [33, 545, 576, 689]. Как известно, повреждение макрофагов является пусковым механизмом фиброгенеза. Пневмосклероз и хронический пылевой бронхит относятся к симптомам профессиональной патологии в производствах, связанных с добычей хромитовых руд, хромовых солей и других малорастворимых соединений хрома.

Основным механизмом хромового канцерогенеза на стадии инициации считается способность этого металла индуцировать мутации за счет нарушения структуры ДНК и/или ингибировать ферментные системы репара- тивного синтеза [461, 554, 555, 612, 686, 721], а также увеличивать внеплановый синтез ДНК в гепатоцитах крыс [576]. Высказывается мнение, что канцерогенный эффект Сг-У1, связанный с окислительным повреждением ДНК реактивными формами кислорода при его восстановлении, сближает его с канцерогенами промоторного действия [720].

Генотоксическое действие Cr-VI у млекопитающих реализуется как на плазменно-мембранном, так и на внутриклеточном уровне. Соединения хрома способны индуцировать как хромосомные, так и генные абберации. Однако высоким мутагенным эффектом обладает только Cr-VI, имеющий способность к активному транспорту внутрь клетки и мембраны, в то время как Сг-Ш проникает в клетку за счет значительно медленных процессов диффузии и эндоцитоза. Cr-VI является единственным канцерогенным металлом, проявляющим мутагенную активность во всех специфических тестах и обнаруживающим тесную корреляцию между бластомогенностью и канцерогенностью [312, 600, 612].

Экспериментальные данные, полученные на животных, свидетельствуют о качественной однотипности картины хронической интоксикации при отравлении растворимыми соединениями хрома. Однако во всех случаях отмечается, что 6-валентный хром обладает более выраженной, в отличие от 3-валентного,

Sulfatonic®

токсичностью, которая варьирует в зависимости от способа введения в организм [252, 461, 578].

Наибольшее число публикаций посвящено выраженному нарушению различных функций печени при длительном воздействии хромовых соединений, что позволяет считать ее в качестве «критического органа» при хромовой интоксикации. Хромовое отравление приводит также к уменьшению уровня восстановленного глутатиона в печени, SH- и COOH-групп в сыво- эотке или гемолизате крови, а также угнетению активности ферментов цик- ia Кребса и аэробного гликолиза [33, 144, 155, 200, 262, 263, 379, 395, 396, 1-39, 608, 632, 758]. Последнее способствует нарушению биоэнергетического •бмена, что проявляется в снижении уровня АТФ, величины коэффициента ^ТФ/АДФ и энергетического заряда эритроцитов [33]. Под влиянием низ- их доз Cr-VI в почках и печени ингибируются процессы перекисного окис- ения липидов, в то время как высокие дозы вызывают обратный эффект .44, 726]. У животных также наблюдаются выраженные изменения функционального состояния центральной нервной системы [33, 396] и почек [533].

В экспериментах на животных изучены практически все отдаленные эффекты хрома и доказано его влияние на репродуктивную функцию, эм- бриотропное, мутагенное и канцерогенное действие [39, 83, 252, 461, 462, 483, 527, 566, 741], а также возможность сенсибилизации [48, 121].

Клинические проявления общетоксического действия хрома по своей сущности неспецифичны, и поэтому в основу диагностики профессиональной хронической хромовой интоксикации (ХХИ) положен синдромный принцип. Синдром ХХИ характеризуется патогенетически обусловленной совокупностью патологических изменений желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной, сердечно-сосудистой, вегетативной нервной системы и бронхо-легочного аппарата, эндокринной системы [3, 104, 154, 164, 252, 298, 445, 491]. В зависимости от преобладания тех или иных симптомов, выделяются две формы ХХИ: преимущественно легочная и преимущественно желудочная [164, 252].

Распространенным признаком интоксикации хромом является поражение слизистой оболочки носа и носовой перегородки (вплоть до ее прободения), а также

Sulfatonic®

контактные дерматиты. Хром относится к сильным промышленным химическим аллергенам и способствует появлению «скрытой» сенсибилизации [41, 46, 55, 56, 129, 224, 240, 322].

У работающих в контакте с бихроматами содержание хрома в крови может колебаться от 0,005 до 0,25 мг/дл, в моче - от 0,04 до 0,3 мг/дл [461, 462].

Международное агентство по изучению рака (МАИР) относит хром к I группе канцерогенов, т.е. веществ, канцерогенная опасность которых в настоящее время твердо доказана [461, 509, 649, 650, 693, 746].

Поступление хрома в организм неблагоприятно отражается на состоянии здоровья населения, проживающего в окрестностях заводов по производству ферросплавов и подвергающегося воздействию концентраций хро- ма в окружающем воздухе выше 1 мкг/м [406, 461]. У детей, проживающих в районах размещения хромовых производств, регистрируется повышенный уровень заболеваемости верхних дыхательных путей, снижение иммунореактивности, нарушение функционального состояния почек, а также превышение в 2 и более раз содержания хрома в волосах и моче [131, 132].

Таким образом, из литературы следует, что хром относится к металлам, обладающим выраженной токсичностью, канцерогенностью и мутагенностью, которые наиболее характерны для его 6-валентной формы. Специфические биохимические нарушения проявляются в изменении уровня тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, активности окислительных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, катала- зы и др.), приводящим к развитию дефицита макроэргов. Критическим органом, поражаемым хромом, является печень, в которой наблюдается и его повышенное депонирование по сравнению с другими органами.

Марганец. Марганец является жизненно необходимым элементом. Считается, что свойства биомикроэлемента присущи $Мп^{2+}$ и $Мп^{3+}$, из которых $Мп^{2+}$ более стабилен и распространен в биологических объектах. Он играет важную роль в белковом, жировом и углеводном обмене, входит в состав биологически активных веществ, влияет на функцию нервной системы и эндокринных желез [667]. Суточная потребность в марганце составляет для взрослых 2-3 мг, а для детей - до 1,25 мг,

Sulfatonic®

однако варьирует в зависимости от содержания его в пищевых продуктах и воде, а также от проживания в местах расположения промышленных источников выброса Мп в среду обитания [230].

Источниками загрязнения марганцем атмосферного воздуха являются аэрозоли (в основном в виде оксида марганца), образующиеся при металлургических процессах, разработке и переработке марганцевых руд; выхлопные газы транспортных средств, работающие на бензине с содержащей его антидетонационной присадкой; удобрения, корма для животных, красители, катализаторы и т.д., содержащие соединения марганца [230]. Жидкие и твердые отходы, содержащие Мп, загрязняют почву и водотоки, накапливаются в растениях и животных организмах [230, 512].

Основные пути поступления марганца в организм - ингаляционный и желудочно-кишечный. Из воздуха незагрязненных районов человек может его получать в среднем 2 мкг/сутки, а на территориях расположения «марганцевых» производств - до 6-10 мкг/сутки, в ряде случаев - до 200 мкг/сутки [230, 276].

При вдыхании соединения марганца осаждаются в легких, откуда абсорбируются в кровь. Поскольку часть вдыхаемых частиц марганцевых соединений, включаемых в мукоцилиарный транспорт, может быть проглочена, учитывается и поглощение через желудочно-кишечный тракт. Абсорбция марганца из ЖКТ незначительна вследствие гидролиза катионов Мп и образования малорастворимых основных солей и зависит от содержания в пищевом рационе железа, меди, цинка, кальция, фосфата [541, 624]. Поглощение марганца в ЖКТ оценивается в 4% и менее [230, 276]. Абсорбированный марганец быстро покидает кровяное русло и обнаруживается в органах, богатых митохондриями: печени, почках, мышцах, поджелудочной и щитовидной железах, стенках кишечника [33, 101]. Показано, что селективно накапливают марганец базальные ганглии [718].

Экскреция марганца на 95-97% осуществляется через кишечник, куда он поступает с желчью, соком поджелудочной железы и непосредственно через стенку тонкого кишечника [510, 521, 738]. С мочой выводится от 0,1 до 3% поступившей в организм дозы [33]. Если марганец вводится в организм в виде растворимых устойчивых соединений, то через почки может выделяться до 6% [123]. Выведение

Sulfatonic®

Мп происходит в 2 фазы: быструю - до 4 суток и медленную - до 37-39 суток, в костях и головном мозге он задерживается до 59 суток. Средняя концентрация марганца в моче людей, не подвергавшихся марганцевой экспозиции, составляет 6-8 мкг/л, в кале - до 6 мг/100 г, а более высокие уровни свидетельствуют о повышенной нагрузке [230, 276, 733].

Токсичность соединений марганца варьирует в широких пределах, что зависит от валентности, характера соединения, агрегатного состояния, путей поступления в организм. Механизм повреждающего действия марганца направлен на белки, ферменты и катехоламины [230, 276, 457, 626, 630]. Влияние марганца на ферментные системы митохондрий приводит к изменению скорости дегидрирования промежуточных соединений цикла Кребса, и, следовательно, нарушению цепи дыхания [123, 147, 595, 707].

Подтверждением влияния марганца на процессы энергетического метаболизма (по показателю его конечного результата - уровню АТФ) являются данные, указывающие на повышенный уровень аденозинтрифосфата у рабочих, контактирующих с соединениями Мп в течение 5-10 лет, т.е. по- видимому, находящихся на субклинической стадии интоксикации, для которой характерна активация биоэнергетического обмена [167]. Марганец также обладает способностью замещать другие эссенциальные металлы - кальций, магний, железо, цинк - в клеточных ферментных реакциях [590].

Нарушение активности ферментов обусловливает различные изменения в течении обменных процессов, что приводит к поражению нервной системы, печени, легких, сердечно-сосудистой системы и др. [230, 510]. Экспериментальные и клинические исследования указывают на ведущую роль в картине марганцевой интоксикации раннего нарушения деятельности центральной и вегетативной нервной системы [275, 276, 315, 327, 507, 512, 659].

Гепатотоксическое действие марганца также связывают как со специфическим действием металла на целый ряд ферментных систем в гепато- цитах печени, так и с нарушением нейроэндокринной регуляции этого органа, что приводит к изменению функционального состояния печени, в частности, ее

Sulfatonic®

белковообразовательной, липидной, углеводной, экскреторной, детоксикационной, пигментной функции [33, 101, 275, 276, 700, 738].

Марганец также оказывает гематологические эффекты, действует на эмбрио- и сперматогенез, обладает мутагенным действием [33, 230, 421].

Клиническая картина манганотоксикоза описана в профпатологии достаточно обстоятельно [276, 417, 528]. Наряду с проявлениями общетоксического действия, при длительной марганцевой экспозиции выделяются такие наиболее ранние и специфические симптомы как хроническая легочная патология, нейротоксичность и поражение печени. Нельзя не отметить, что хроническое воздействие марганца увеличивает частоту респираторных заболеваний, приводит к развитию стойкой пневмонии, трудно поддающейся антибактериальной терапии, а в дальнейшем к возникновению диф- фузно-склеротического, нейробронхиального и периваскулярного фиброза [692]. Одной из причин этого может быть то, что, например, малорастворимые оксиды марганца обладают специфической цитотоксичностью в отношении клеточных популяций, принимающих участие в реакциях альвеолярного фагоцитоза [33].

В районах, загрязненных выбросами заводов марганцевых сплавов, установлена связь между загрязнением атмосферного воздуха марганцем и повышенной частотой респираторных заболеваний населения, в том числе, пневмонией. Например, при концентрации марганца в атмосфере от 4,0 до 6,7 мкг/м^3 у учащихся, проживающих в 100 м от ферромарганцевого завода (по сравнению со школьниками, посещающими школу в 7 км от завода), отмечается более высокая частота риноларингологических симптомов пневмонии в анамнезе и ухудшение дыхательной функции [230].

В исследованиях последних лет о влиянии марганца из окружающей среды на население (а также и при производственном контакте) основной упор делается на изучение влияния Мп на центральную нервную систему. В качестве ранних признаков проявления нейротоксичности марганца рассматриваются ослабление двигательных функций, памяти и интеллекта, изменение настроения, тремор. Эти симптомы предшествуют клиническим

Sulfatonic®

проявлениям интоксикации, а степень их нарушения коррелирует с содержанием марганца в крови, моче и волосах [659].

Таким образом, марганец может быть отнесен к цитоплазматическим ядам, ведущее значение в механизме действия которого отводится влиянию на энзимохимические системы, контролирующие окислительно- восстановительные и биоэнергетические процессы, участвующие в образовании и превращении гормонов-медиаторов симпато-адреналовой системы, а также конкурентному замещению эссенциальных металлов.

Комбинированная токсичность металлов. Как уже упоминалось, для реальных условий среды обитания городов Свердловской области, а также и других развитых промышленных регионов России, характерно воздействие комбинированной токсической экспозиции, в которую, помимо свинца, мышьяка и хрома, могут входить кадмий и медь. О наличии подобных многокомпонентных комбинаций и в других промышленно развитых регионах сообщается в различных литературных источниках [1, 4, 78, 131, 156, 355, 402]. В отношении изолированного действия кадмия и меди специальные эксперименты в данной работе не проводились, однако, учитывалось, в частности, что кадмий относится также к группе тяжелых металлов. При этом нельзя не отметить определенное сходство его токсикокинетики и токсикодинамики со свинцом. В частности, специфичным для кадмия является накопление в костной ткани, блокада 8Н-групп биосистем, нарушение обмена микро- и макроэлементов, канцерогенное действие [65, 67, 96, 148, 606, 621,762].

В механизме действия меди решающую роль играет способность ее ионов блокировать сульфгидрильные группы белков, особенно ферментов, а также нарушать клеточную проницаемость эритроцитов, что и определяет многообразие клинических проявлений интоксикаций. Для меди характерна высокая гепатотоксичность, развитие анемии, функциональные расстройства нервной системы и почек, костно-суставные изменения [32, 34, 237, 749].

Имеющиеся в литературе материалы по комбинированному действию на организм тяжелых металлов немногочисленны и касаются чаще всего токсических эффектов, которые развиваются при введении в организм бинарных сочетаний. В

Sulfatonic®

отношении смесей, среди которых присутствуют свинец, хром, мышьяк, медь и кадмий, известны следующие данные.

Так установлено, что при остром и хроническом воздействии на белых крыс ацетата свинца и сульфата меди, а также в опытах «ин витро» на культурах перитонеальных макрофагов и эритроцитов белых крыс при воздействии оксидов свинца и меди установлено, что определяющим типом их комбинированного действия является антагонизм. Ослабление токсического эффекта свинца под влиянием меди имело место независимо от действующих уровней и химической формы соединений [77, 102, 103, 474].

Интересны данные о совместном действии металлов, обладающих канцерогенным действием и меди [23, 24, 237]. Канцерогенное влияние металлов (хрома, кобальта, никеля, цинка, кадмия, мышьяка) на ткани организма может проявляться 2-мя путями: а) непосредственно через генетический аппарат клетки, б) путем подавления дыхания и усиления гликолиза. Поскольку железо и медь являются специфическими активаторами большинства окислительных ферментов, происходит их вытеснение из тканей канцерогенными металлами. Развитие эндогенного дефицита меди и железа в организме крыс при имплантированной карциноме Терена и формировании кадмиевого рака (инъекции хлорида кадмия 1-2 мкг/кг) подтверждает значение конкурентных взаимодействий металлов в канцерогенезе. Эти свойства меди используют при синтезе противоопухолевых препаратов [438].

Наиболее подробно освещен вопрос о комбинированном действии мышьяка со свинцом и медью [124]. В эксперименте на белых крысах при ингаляционной затравке и поступлении через желудок с водой свинца и мышьяка отмечено простое суммирование эффектов. Аналогично действовали смеси из трех элементов - меди, свинца и мышьяка [44]. Вместе с тем, одновременное введение этих элементов изменяет кинетические свойства металлов: дополнительное введение малых доз свинца увеличивает сорбцию мышьяка тканями мозга и кровью, а медь способствует увеличению мышьяка в паренхиматозных органах и костной ткани [378]. Известно, что кадмий способен устранять тормозящее влияние свинца на активность де-гидратазы дельта-AJIK. Как при раздельном, так и совместном поступлении в

Sulfatonic®

организм животных РЬ и Cd оказывают однонаправленное токсическое действие [264].

Имеются данные о модифицирующем действии свинца на токсичность кадмия [522]. При поступлении с питьевой водой нитрат свинца (0,03 мг/л) ухудшал эмбриотоксические показатели белых крыс, получавших внутрижелудочно хлорид кадмия в дозах 0,075, 0,75 и 7,5 мг/кг [149]. Об изоаддитивном характере действия нитратов свинца и кадмия свидетельствуют острые опыты на белых крысах при пероральном введении металлов [288]. Острую токсичность кадмия уменьшает хром [567].

Таким образом, из приведенных данных становится очевидным, что при комбинированном действии даже бинарных сочетаний металлов имеет место модификация эффекта, а тип комбинированного действия может быть различным - аддитивным, а также более или менее аддитивного. Еще более непредсказуемым он может быть при совместном воздействии трех-четырех металлов.

Фтор. Фтор - один из основных микроэлементов, необходимых для нормальной жизнедеятельности человека и животных [5, 6, 175, 468]. Недостаточное содержание фтора в окружающей среде оказывает неблагоприятное влияние на организм человека и проявляется в заболевании зубным кариесом и нарушении некоторых обменных процессов. Суточное поступление его с пищей составляет у взрослых - 0,3-1,8 мг, у детей 1-3 лет - 0,40,8 мг, 10-12 лет - 0,9-1,7 мг, с водой поступает 1-2 мг [455]. Дополнительным источником введения фтора в организм являются зубные пасты, гели, лекарственные средства для лечения кариеса, остеопороза и остеосклероза [5]. Дефицит фтора вследствие недостаточного содержания его питьевых источниках восполняется путем фторирования питьевой воды [5, 208, 245].

Фтористые соединения попадают в атмосферный воздух в результате деятельности предприятий по производству алюминия, суперфосфатных удобрений, фтористых солей, плавиковой кислоты, стекла, фосфора, кирпича, керамики, цемента, электростанций, работающих на угле, объектов атомной промышленности, использующих гексафторуран.

Sulfatonic®

Фтор из промышленных выбросов распространяется в атмосферу на большие расстояния от источников выбросов, в значительном количестве осаждается на земную поверхность, накапливаясь в почве, листьях деревьев, травах, зерновых культурах, высокоминерализованных тканях животных, поверхностных водах, превышая естественное содержание в 10-100 и более раз [217, 433, 648]. Это приводит к образованию искусственных техногенных зон в радиусе до 30 и более км от фтористых производств [93, 217, 455, 489, 561, 678]. В зонах, эндемичных по флюорозу, содержание фтора в воде может достигать 20 мг/л [5, 6].

Основной путь фтористой экспозиции населения в техногенных зонах - с пищей, питьем и вдыхаемым воздухом; в географических районах с повышенным содержанием его в водоисточниках - в основном, с питьевой водой; в алюминиевых, криолитовых, суперфосфатных и других производствах, связанных с фтором, - с воздухом рабочей зоны и поступлением в желудочно-кишечный тракт (с пылевыми частицами, выводимыми из дыхательных путей в глотку и через загрязненные руки) [93, 455, 468, 469, 638].

Экспериментальные данные показывают, что абсорбция в организме фтористых соединений определяется их агрегатным состоянием, химической структурой, физико-химическими свойствами, а также дозой яда и физиологическими параметрами организма. При любом пути введения значительную роль играет растворимость неорганических фтористых соединений в воде и биологических средах организма [5, 6, 70]. Ингаляция газообразных соединений, в частности, фтористого водорода сопровождается практически полным всасыванием уже в верхних дыхательных путях вследствие хорошей растворимости. Эффективность резорбции из ЖКТ составляет 80%. Уровень резорбции меняется в зависимости от кислотно-щелочного равновесия, дополнительного поступления в организм кальция, магния, алюминия, железа, фосфора, сульфатов, а также липидов в рационе [93, 455]. Всасывание фтора сопровождается быстрым увеличением его концентрации в плазме крови и мягких тканях. Корреляция между кумулятивной фтористой дозой и содержанием фтора в плазме крови при хроническом воздействии не выявляется. Причиной этого является то, что в организме уста-

Sulfatonic®

навливается динамическое равновесие, определяемое поступлением, выделением и накоплением фтора [90, 93].

Независимо от пути введения в организм отличительной особенностью фтора является способность к быстрому выведению с мочой и преимущественной кумуляции в костной ткани и зубах, а также в некоторых количествах в производных эктодермы, т.е. шерсти, рогах, коже и копытах животных. При хроническом воздействии содержание фтора в скелете нарастает постепенно, причем на ранних этапах депонирование пропорционально количеству вводимого яда, но с течением времени, чаще всего, стабилизируется в результате достижения состояния динамического равновесия между уровнем экскреции с мочой и содержанием в скелете. Кроме того, в зависимости от уровня поступления и его длительности возможны другие варианты кинетики фтора в организме [90]. Наиболее значительная кумуляция фтора в скелете крысы наблюдается в грудине, позвоночнике, лопатке и ключице, ребрах, бедренной кости [91]. Фтор проходит через плаценту и откладывается в скелете эмбриона.

Мягкие ткани обладают незначительной, особенно в сравнении со скелетом, способностью к накоплению фтора (до 5%). Однако, при длительном введении токсических доз фторидов в мягких тканях обнаруживается стойкое повышение уровня фтор-иона [101].

Экскреция фтора с мочой повышена как в период воздействия, так и после его прекращения. Сроки освобождения организма от фтор-иона определяются после прекращения контакта с ним длительностью его предшествующего воздействия и суммарной «фтористой нагрузкой», причем значительно растягиваются по времени. Измерение концентрации фтора в моче используется в качестве экспозиционного теста. В норме у человека этот уровень не превышает 0,5-0,9 мг/л [93].

Как избыточное, так и недостаточное поступление фтора в организм вызывает различные виды патологии. Токсический эффект неорганических фтористых соединений обусловлен резорбтивным действием фтор-иона. Обладая исключительно высокой реактивной способностью и проникая через защитные барьеры, фтор способен вызывать разнообразные нарушения обмена веществ, что позволяет говорить о политропном влиянии его на организм. Степень выраженности

Sulfatonic®

патологических изменений находится в линейной зависимости от концентрации фтора в организме [5, 93, 518].

Согласно современным представлениям, первичным звеном в механизме токсического действия неорганических фторидов является изменение активности многих ферментных систем клетки. В первую очередь токсичность фтор-иона обусловлена способностью фтора к образованию комплексных соединений с рядом металлов (кальций, магний, железо, цинк, марганец, медь), являющихся активаторами ферментных систем. Ряд авторов приводит данные о торможении фторидами активности таких ферментов как гексокиназа, глюкозо-6-фосфатаза, енолаза, глутаминсинтетаза и др., связанных с дефицитом катионов магния; сукцинатдегидрогеназы, ци- тохромоксиказы, каталазы, пероксидазы, связанной с недостатком ионов железа; аденозинтрифосфатазы - вследствие недостатка ионов кальция [173, 174, 248, 249, 292, 293, 419, 543, 646, 647, 728].

Ингибирование активности ферментов, принимающих участие в ключевых реакциях обмена веществ, не может не сказаться на важнейших функциях клетки. В частности, многие из перечисленных ферментов участвуют в процессах гликолиза, окислительного цикла Кребса, транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий и системе окисления аминокислот и жирных кислот [76, 172, 511, 563, 645, 679, 719]. В связи с этим фтор-ион общепризнанно считают специфическим ингибитором аэробного и анаэробного гликолиза, что приводит к нарушению выработки основного источника энергии клетки - аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В ряде работ было установлено снижение уровня АТФ, т.е. конечного результата энергетического метаболизма, в крови и некоторых органах лабораторных крыс [29, 30, 85, 90, 248, 316, 444], а также в эритроцитах крови рабочих электролизного цеха алюминиевого завода, подвергавшихся в течение 18 лет воздействию неорганических фторидов [593], и населения, проживающего вблизи такого завода [625]. Как было показано автором в рамках кандидатской диссертации, сдвиги в соотношении адениловых кислот в красных кровяных клетках могут служить критерием для оценки нарушений со стороны этой системы в других органах и тканях [90].

Sulfatonic®

В ряде случаев фтор-ион может проявлять и активирующее влияние на ферментные системы. Причиной этого является стимуляция аденилат- циклазы, мембраносвязанного эндофермента, для которого ионы фтора являются неспецифическими активаторами [141, 444, 563]. В свою очередь это приводит к увеличению циклического АМФ, оцениваемого в настоящее время в качестве универсального регулятора метаболизма клетки.

В качестве другого важного звена в механизме действия фтора является его выраженное влияние на ферментные системы, регулирующие фос- форно-кальциевый обмен [5]. Немаловажное значение, кроме того, имеет способность фтора к связыванию кальция и мобилизации его из скелета [466, 467]. Фтор-ион действует на костную ткань на двух уровнях: прямая или косвенная стимуляция остеобластической дифференциации и влияние на костную минеральную субстанцию [290, 525]. Указанные сдвиги изменяют структуру, физико-химические свойства кости, нарушают процессы резорбции и аппозиции. В ответ на гипокальциемию стимулируется секреция паратгормона, что приводит к гиперкальциемии [466].

В литературе приводятся многочисленные данные о нарушении метаболизма белков жиров, углеводов и витаминов [5, 6, 9, 35, 90, 217, 233, 250, 466, 467, 601, 646, 710, 714, 715, 716, 735], а также наличии дисбаланса макро- и микроэлементов тканях [646, 715] при флюорозе.

Сдвиги в различных процессах обмена отражаются на состоянии всех систем и органов организма и приводят к возникновению ряда патологических изменений в функциональном состоянии нервной, сердечнососудистой, эндокринной и кроветворной систем, печени и почек [93, 455].

Проявления экспериментальной хронической фтористой интоксикации (флюороз зубов, изменение функционально-морфологических показателей, накопление фтора в костной ткани и выделение с мочой) формируются у крыс при введении как хорошо, так и плохорастворимых фторидов [93, 101, 392]. Однако при воздействии последних общетоксическое действие проявляется в меньшей степени, а наиболее характерным является поражение костей, хрящевой и мышечной ткани, умеренное цитотоксическое и фиброгенное действие [126, 455, 609]. Помимо

Sulfatonic®

общетоксического действия, указанные фториды обладают специфическими эффектами, в частности, гонадотропным, эмбриотропным и мутагенным [105, 225, 229, 320, 388, 430, 469,729,730, 731].

Длительное избыточное поступление фтора в организм человека приводит к развитию специфического патологического состояния, получившего название флюороз. Различают флюороз эндемический и профессиональный. Эндемический флюороз развивается при поступлении фтора с питьевой водой в концентрации более 5 мг/л, профессиональный - при длительном вдыхании воздуха, загрязненного фтористыми соединениями, в производственных условиях. Возможны также случаи заболевания флюорозом населения, проживающего в окрестностях предприятий, выбросы которых содержат соединения фтора, или при длительном употреблении их с лечебной или профилактической целью [5, 455].

Картина хронической фтористой интоксикации характеризуется многообразием симптомов и зависит от длительности контакта с фтором и уровня экспозиции. Клинические проявления хронического флюороза регистрируются у части лиц при стаже работы 10-15 лет в условиях повышенных концентраций. При этом наблюдаются изменения в висцеральной, нервной, эндокринной и костной системах [42, 139, 236, 321, 391, 432, 433, 449, 475, 553, 580], которые классифицируются по степени их нарастания При фтористой остеопатии возможно развитие и остеопороза и остеосклероза [345, 346, 347].

У населения, проживающего в окрестностях предприятий, выбросы которых в окружающую среду содержат соединения фтора, наблюдаются поражение зубов флюорозом, появление поверхностных пятен на коже (от серо-коричневого до голубого цвета, округлой формы, диаметром 1-2 см), увеличение содержания фтора в крови, моче, волосах, зубах, костях, а также повышенная общая заболеваемость, смертность от болезней органов дыхания, пищеварения и системы кровообращения, аномалии развития, во всех возрастах снижение продолжительности жизни [5, 6, 93, 455, 625]. Дети особенно чувствительны к действию фтора. Распространение крапчатости эмали зубов у детей, проживающих в районах размещения алюминиевых заводов, достигает 22,7-37,5% при концентрациях фтора в воздухе 0,2-0,06 мг/м^3. Концентрации соединений фтора 0,103-0,86 мг/м^3 способны вызывать

Sulfatonic®

у детей задержку развития скелета, костей и суставов. Рентгенологические признаки изменения зон окостенения выявлены у 30% обследованных детей, проживающих вблизи алюминиевого завода. У детей регистрируется повышенный уровень общей заболеваемости, преимущественно за счет более частого поражения органов дыхания и лор-органов [127, 486].

У взрослого населения, проживающего в районах эндемичных по флюорозу, появляются пятнистость зубов, боль и ригидность в суставах и спине, затруднение при вставании, слабость в конечностях, потеря чувствительности, функциональные нарушения миокарда, нервной системы, почек, печени, повышенное содержание фтора в зубах, волосах, ногтях [70, 518, 629, 723]. Высокие концентрации могут спровоцировать кальцификацию мягких тканей, особенно кровеносных сосудов, связок, сухожилий, служить причиной мертворождений и высокой детской смертности. У 7-15-летних детей замедляется рост, у 13-15-летних - задерживается половое развитие. Потребление воды с концентрацией более 4 мг/л приводит к более частому поражению флюорозом молочных и постоянных зубов, торможению продольного роста скелета, увеличению частоты ревматизма, нарушению осанки и сколиозу, развитию нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу, гипацидных и анацидных гастритов, снижению функциональной подвижности нервных процессов, изменению ЭКГ [5, 520, 647]. Токсическое действие более выражено при недостаточном питании (дефиците белка, кальция, витамина Д) [455].

Обобщая литературные данные, можно заключить, что фтор относится к химическим соединениям, обладающим широким спектром токсического действия на организм. Характерной особенностью неорганических фторидов является их способность к материальной кумуляции в организме, причем, в наибольшей мере в костной ткани.

В сложном и многообразном механизме повреждающего действия фтора на организм ведущая роль отводится ингибированию ферментных систем аэробного и анаэробного гликолиза, приводящее к нарушению синтеза аденозинтрифосфата - универсального источника и аккумулятора энергии в клетке, влиянию на энзимы, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен, а также нарушению метаболизма белков, жиров, углеводов и витаминов.

Sulfatonic®

1.3. Данные об эффективности отдельных средств патогенетической терапии и биологической профилактики при различных интоксикациях

Как видно из предыдущего раздела обзора литературы, тяжелые металлы, мышьяк и фтор вызывают многообразные нарушения обменных процессов в различных органах и тканях, а также обладают способностью накапливаться в паренхиматозных органах. Свинец и фтор, кроме того, интенсивно кумулируются в костной ткани. Это, в свою очередь, обусловливает и разносторонние подходы исследователей к лечению и профилактике данных интоксикаций.

Тактика терапевтических мероприятий при хронической свинцовой, мышьяковой, хромовой, марганцевой и фтористой интоксикации достаточно широко освещена в отечественной и зарубежной литературе. Как правило, она направлена на использование специфических средств антидотной терапии (различные комплексообразующие соединения, энтеро-, гемо-, им- муносорбенты), препаратов патогенетического и симптоматического лечения (антиоксиданты, протекторы аллергологического и психоневрологического статуса, детоксицирующая физиотерапия и т.д.), а также некоторые меры, повышающие токсикорезистентность организма (активация Т- системы иммунитета, адаптогены, биологически активные добавки и др.) [3, 14,20, 108,210,215,216,372,417]. Для детей и населения, проживающих на территориях, среда обитания которых загрязнена тяжелыми металлами и фтористыми соединениями, рекомендуется периодическое курсовое лечение заболевания в стационарных условиях с последующей амбулаторной (поддерживающей) реабилитационной терапией [108, 130, 132, 211, 212].

Вместе с тем, поиску методов и средств биологической профилактики неблагоприятных для здоровья вредных эффектов неорганических токсикантов внимания уделяется недостаточно.

Вопрос о соотношении между средствами индивидуальной биологической профилактики и патогенетической терапии хронических интоксикаций имеет особое значение. Различаясь по цели (предупреждение или задержка развития заболевания в первом случае, излечение или хотя бы снижение тяжести и вероятности

Sulfatonic®

неблагоприятного течения его - во втором), биопрофилактика и терапия в ряде случаев могут иметь общие механизмы, а их методы и средства - совпадать. Так, например, блокирование или хотя бы торможение токсикодинамических механизмов любой хронической интоксикации не только препятствует ее доклиническому развитию, но и способствует излечению уже развившейся патологии. Усиливая тем или иным воздействием выведение (элиминацию) токсичного металла из организма, мы снижаем его задержку, то есть внутреннюю дозу и, тем самым, препятствуем развитию интоксикации (биологическая профилактика). Вместе с тем, это же самое воздействие может способствовать освобождению организма от ранее накопившегося в нем металла, что является важнейшим элементом специфической патогенетической терапии (так называемая «элими- национная терапия»).

Однако существенно различны требования, которые могут быть предъявлены к средствам биологической профилактики и патогенетической терапии в отношении их безопасности. Как известно, возможность побочных эффектов не исключает клинического применения тех или иных медикаментов или средств не медикаментозной терапии. Кроме того, они применяются под врачебным контролем, позволяющим своевременно изменить лечебную тактику. Когда же речь идет о профилактическом применении того или иного средства, ситуация является принципиально другой. Во- первых, такие средства должны предлагаться практически здоровым людям с целью избежать вероятности заболевания, поэтому возможность вреда от них самих в принципе недопустима. Во-вторых, врачебный контроль практически осуществим только на стадии клинического испытания профилактического средства, проводимого на численно ограниченной группе людей, но не при дальнейшем широком его использовании. Поэтому отличительной чертой индивидуальной биологической профилактики является выбор для испытания только таких средств, безвредность которых установлена и которые рекомендованы МЗ РФ для использования.

Исходя из общих представлений о методах биологической профилактики хронических интоксикаций тяжелыми металлами, мышьяком и фтором, наиболее перспективным является поиск как специфических безвредных препаратов,

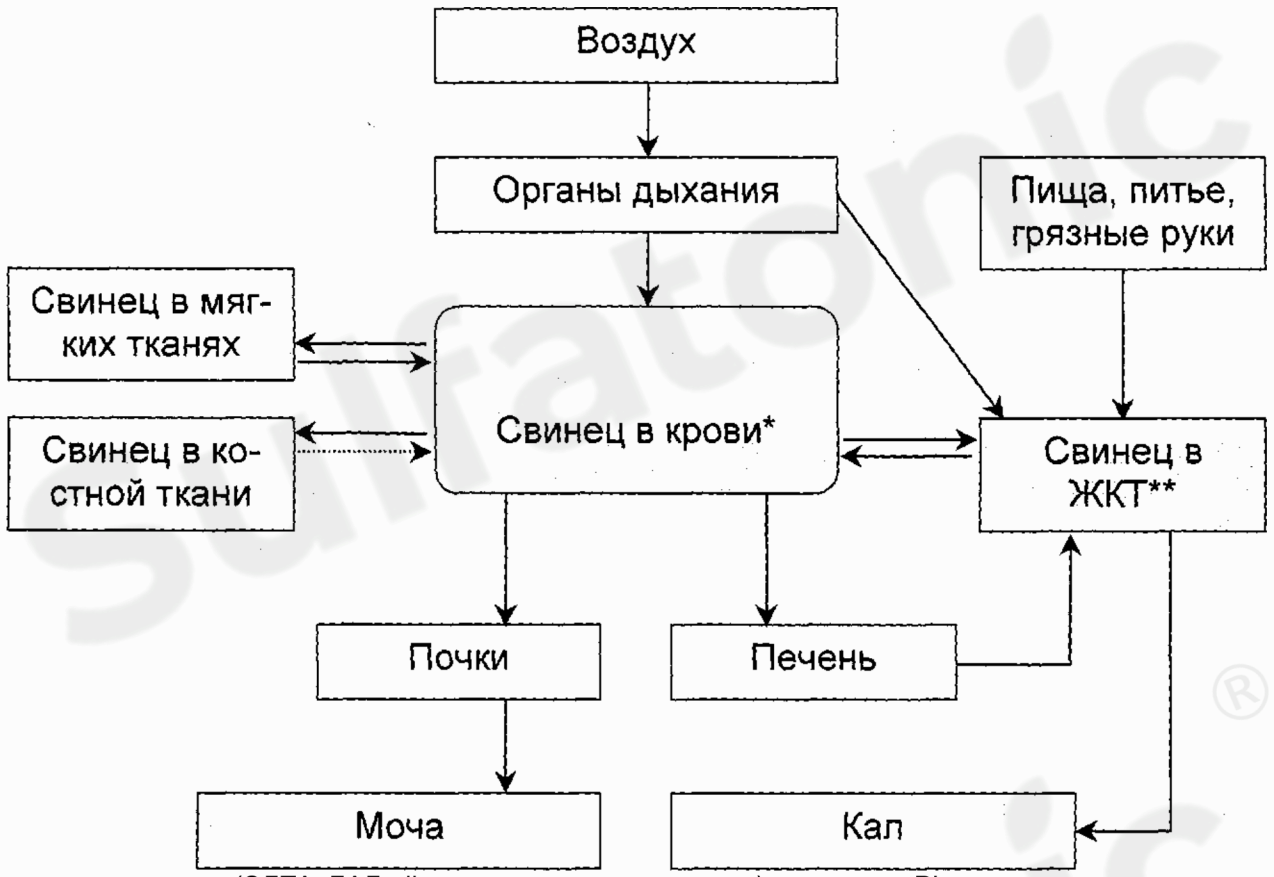
Sulfatonic®

направленных на снижение задержки их в организме путем образования прочных химических связей в том или ином тосикокинетиче- ском пуле (кровяном или кишечном), так и воздействия на токсикодинами- ческие процессы с помощью фармакологических средств (адаптогены, витамины, естественные физиологически активные метаболиты), корригирующих нарушения обмена веществ и повышающих неспецифическую устойчивость организма к токсическому действию яда.

Для целей элиминационной терапии, а в последние годы - и для целей токсикодинамической биопрофилактики, широко испытывались средства, направленные либо на хелатирование (связывание в прочные комплексы) ионов металлов (в частности, относящегося к группе тяжелых металлов, свинца) и мышьяка в крови, обусловливающие не только ослабление их токсичности, но и выведение из организма через почки, либо на относительно прочное связывание их в кишечнике, препятствующее как первичному всасыванию в кровь иона металла, поглощенного перорально (в том числе, с пылевыми частицами, выводимыми из дыхательных путей в глотку), так и реабсорбции его в кровь и выведении в кишечник, в основном, с желчью. Точки приложения действия различных средств токсикокинетиче- ской биопрофилактики на примере свинцовой интоксикации показаны на схеме 1.1.

Первая группа средств (так называемые комплексоны: СаЬIа$_2$ЭДТА, (11-пеницилламин и другие) достаточно широко использовались в экспериментах и в клинической практике, причем, именно при свинцовой

Sulfatonic®



- комплексоны (ЭДТА, БАЛ, dl - пеницилламин, сукцимер) связывают РЬ крови в неионые комплексы, выводимые через почки;
** - энтеросорбенты (пектины и др.) связывают РЬ в кишечнике, снижая его первичное всасывание или реабсорбцию в кровь. Дефицит кальция способствует всасыванию свинца в кровь и усиливает выведение с калом. Кальций уменьшает всасывание свинца в кровь.

Схема 1.1. Токсикокинетика свинца и пути воздействия на нее

интоксикации [3, 14, 17, 291, 411, 560, 570]. Например, в монографии О.Г Архиповой и соавт. «Комплексоны в клинике профессиональных болезней» (1975) раздел, посвященный свинцу, занимает почти половину (42%) текста, хотя в ней рассматривается применение комплексонов при отравлении еще 7-ю металлами, а также ряд общих теоретических вопросов. Применение комплексонов в условиях стационара часто рекомендуется (например, специалистами американского Center for Disease Control and Prevention - CDC), и в тех случаях, когда особо высокие уровни свинца в крови (порядка 40 мкг/дл и выше) обнаруживаются, наряду с клиническими симптомами явной интоксикации, у детей, например, в условиях интенсивного техногенного загрязнения им среды обитания. Однако опасность серьезных побочных эффектов, связанных либо с нарушением баланса биомикроэлементов, либо с повышенной токсической нагрузкой на почки, либо с токсичностью самих препаратов [436, 613], полностью исключает возможность систематического их

Sulfatonic®

применения в качестве безвредного профилактического в средства при длительном использовании, тем более, у детей.

В арсенал антидотных средств при отравлениях соединениями свинца, мышьяка, хрома, кадмия и др. прочно вошли также дитиоловые антидоты (БАЛ, унитиол, сукцимер), однако аналогичные побочные эффекты характерны и для них [289, 290, 291, 498, 654, 664, 685].

Вторая группа - различные энтеросорбенты, как минерального, так и особенно растительного происхождения - в этом отношении значительно более перспективны. В качестве энтеросорбентов, например, при свинцовой интоксикации испытывались угли различных типов [1, 52, 226, 228], цеолиты [452], лигниновый препарат «полифепан» [365], альгинато-компоненты клеточной стенки бурых водорослей и некоторые другие [11, 81, 171, 184, 187, 261, 377, 477, 675]. Однако в силу неприятного внешнего вида и орга- нолептических свойств (например, у альгината натрия), а также ограничения максимально безопасного периода их применения, возникают трудности с их длительным использованием. Наибольшее внимание в последнее время к себе привлекают пектинсодержащие препараты, эффективность которых при свинцовой интоксикации показана многими исследователями как в экспериментальных условиях, так и при профессиональном воздействии [184, 190, 191, 202, 300, 301, 425, 435, 436, 437, 470, 471]. Пектинсодержащие мармелад и пастилы уже в 50-60-е годы официально рекомендовались в качестве профилактического средства для работающих в условиях свинцовой экспозиции (даже взамен ежедневной выдачи молока, что, как будет ясно из дальнейшего, было ошибочным). Использование пектинов для профилактики металлоинтоксикаций и выведения радионуклидов в 1990 г. было одобрено специальными методическими указаниями Минздрава СССР [243]. Однако прямого подтверждения эффективности их профилактического применения у детей не было.

В известной нам литературе не удалось также встретить публикаций об эффективности использования пектинов при мышьяковой и хромовой интоксикациях. Однако на возможность адсорбции хрома пектиновыми веществами указания в литературе имеются [425].

Sulfatonic®

В последние годы установлено положительное влияние отдельных элементов, например, кальция, цинка, железа, магния и др. на развитие свинцовой интоксикации, поскольку большинство исследователей выявляют при сатурнизме микроэлементарный дисбаланс, проявляющийся в результате антагонизма (одновременно токсикокинетического и токсикодина- мического) между свинцом и перечисленными металлами [262, 423, 524, 532, 708, 714, 722]. При недостаточном содержании в пище кальция и железа желудочно-кишечная абсорбция свинца повышается, что особенно характерно для детей в возрасте до 8 лет, у которых всасывание свинца из ЖКТ может достичь 50% [123]. Поскольку при мышьяковой, хромовой и других интоксикациях тяжелыми металлами также возможно изменение содержания макро- и микроэлементов [21, 103, 123, 472, 713], то не исключено их благоприятное влияние на течение этих отравлений. Коррекции минерального обмена путем введения солей кальция и магния придается важное значение в терапии и профилактике флюороза [90, 557, 634] .

Нельзя не отметить, что в настоящее время имеется большое количество публикаций, раскрывающих роль кальция в повышении защитно- адаптационных возможностей организма. При этом особо подчеркивается его роль в регуляции клеточного метаболизма, иммунитета, функционировании антиоксидантной системы [87, 472, 582, 680, 696].

Токсикодинамическая биопрофилактика (и патогенетическая терапия) хронических интоксикаций тяжелыми металлами и фтором в различных экспериментальных исследованиях осуществлялась как неспецифическая, то есть направленная на общее повышение защитной реактивности организма и коррекцию энергетического метаболизма, нарушения которого характерны для действия большинства ядов. Для этой цели, чаще всего, применялись витамины А, С, группы В и другие в качестве средств, способствующих повышению сопротивляемости к действию вредных факторов [30, 49, 114, 132, 210, 372, 414, 422]. Некоторые из них при определенных интоксикациях могут обладать и специфическим профилактическим действием токсикодинамического типа: например, витамин $B_г$ оказывает корригирующее действие на систему пируватоксидазы, угнетение которой наступает даже при малых дозах мышьяка [100, 267].

Sulfatonic®

Общеизвестна роль бальнеотерапии в повышении неспецифической резистентности организма. Бальнеотерапия является эффективным средством совершенствования защитно-приспособительных реакций организма, тренировки его адаптационных возможностей, а также ликвидации функциональных нарушений при возникшем заболевании. Многочисленные клинические исследования показали, что присущие минеральным ваннам благоприятные биологические эффекты (гемодинамические, нейро- гуморальные, иммунные, обменные и т.д.) позволяют использовать их не только для лечения общих заболеваний внутренних органов, нервной, сердечно-сосудистой и иммунной систем, опорно-двигательного аппарата и т.д. [193, 294, 416], но и для различных видов профессиональной патологии [47, 477].

Некоторые из видов минеральных ванн могут обладать и специфическими эффектами токсикодинамического типа. В частности, это может быть отнесено к сероводородным ваннам, являющимся источником сульфидных ионов типа (8H~) и относящихся к донаторам тиоловых (-8H) групп. В патогенезе интоксикаций, развивающихся под действием тяжелых металлов, в частности, свинца и мышьяка, блокада таких групп играет важную роль.

Известно, что обязательным компонентом механизма токсического действия многих химических веществ, в том числе, изучаемых нами, свинца, мышьяка, хрома, марганца и фтора (см. раздел 1.2), является изменение состояния реакций энергетического и окислительного обмена, которое по своему характеру может быть одновременно и специфическим, и инте- тральным [140, 178, 179, 366, 367]. Энергетический обмен представляет собой универсальную неспецифическую форму обмена, при которой происходит обеспечение всех процессов жизнедеятельности макроэргическими фосфорными соединениями [27, 82, 201].

В связи с этим наиболее целесообразным представляется использование фармакологических препаратов, направленных на коррекцию именно окислительно-энергетических процессов. При этом нужно заметить, что состояние последних тесно связано с уровнем общей защитной реактивности организма [178, 179, 366].

Из числа веществ, действующих одновременно как стимуляторы окислительно-энергетического обмена и как естественные физиологически

Sulfatonic®

активные метаболиты, повышающие неспецифическую сопротивляемость организма и активность компенсаторно-репаративных процессов имеются ссылки, в частности, на применение глутаминовой кислоты и некоторых адаптогенов растительного происхождения из семейства аралиевых.

Поливалентный характер биологического действия глутаминовой кислоты обусловливает применение ее при многочисленных патологических состояниях [63, 64, 134, 235, 415, 547] и, в том числе, при ряде токсических воздействий. В частности, указывается на использование глутаминовой кислоты для профилактики острых отравлений фтористым натрием [247, 248, 487], хлористым марганцем [251], четыреххлористым углеродом [368], сулемой [360], а также при хронической фтористой интоксикации [90, 249], воздействии пыли двуокиси кремния и асбеста [10, 256].

Предполагается, что глутаминовая кислота способствует активации центрального звена внутриклеточной энергетики: увеличению окисления янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы, что приводит к усилению энергопродукции дыхательной цепи митохондрий, т.е. синтезу АТФ и стабилизации клеточных мембран [40, 79, 180, 743]. Последнее в условиях интоксикации может играть роль общего механизма, обеспечивающего успех фармакологической коррекции [82].

Активирование энергетического обеспечения защитных реакций организма, обеспечивающее повышение резистентности организма может быть достигнуто и путем использования растительных адаптогенов из семейства аралиевых, а также некоторых препаратов животного происхождения (пантокрин, раптарин и др.) [106, 493]. Однако последние имеют определенные ограничения по возрастному приему и рекомендуемым показаниям к ним.

Основным механизмом стимулирующего действия растительных адаптогенов, к числу которых относится, например, сапарал (изготовляемый из корней аралии маньчжурской), биохимики считают оптимизацию энергетического обеспечения процесса внутриклеточного образования аминокислот и их транспорта извне, что создает благоприятные условия для энергетических и пластических процессов [106].

Sulfatonic®

Таким образом, анализ литературных данных по эффективности различных средств биопрофилактики хронических отравлений токсикантами, включаемыми в предмет исследования, дает основание испытать в эксперименте в качестве средств «токсикокинетической биопрофилактики» пектиновый (свекловичный) энтеросорбент; в качестве препаратов «токсикоди- намической» направленности - глутаминат натрия, растительный адаптоген сапарал, поливитаминные и полиминеральные комплексы (с включением в их состав металлов-антагонистов), а также минеральные сульфидные ванны. При этом механизм действия некоторых из перечисленных биопротекторов может быть направлен как коррекцию нарушений обмена веществ, так и на повышение неспецифической резистентности организма к вредным токсическим эффектам изучаемых химических соединений. Можно предположить, что комплексное применение биопрофилактических средств дает бо-лее выраженное защитное действие, чем изолированное. Исследование комплексного влияния этих препаратов на течение хронических отравлений свинцом, мышьяком и хром, а также их комбинаций, в соответствии с задачами, поставленными в данной работе, ранее не проводилось.

Р е з ю м е .

Как следует из обзора литературных данных, в настоящее время предложено достаточно новое медико-профилактическое направление, получившее наименование «биологическая профилактика», сформулированы ее основные пути по объекту воздействия (коллектив или индивидуум), а также предложены некоторые средства и методы индивидуальной биологической профилактики. Поиск путей индивидуальной биологической профилактики становится наиболее актуальным в тех условиях, когда традиционные профилактические мероприятия не могут в полной мере обеспечить исключение или снижение интенсивности воздействия вредных факторов или когда невозможно хотя бы временно разобщить организм и загрязненную среду.

В качестве основных путей к торможению хронических йнтоксика- ций неорганическими соединениями в литературе рекомендуется использование токсикокинетического и токсикодинамического подходов, а также

Sulfatonic®

физиологического и токсикологического антагонизма между металлами и неметаллами. Важен также и неспецифический подход к биопрофилактике, подразумевающий поиск средств, способствующих повышению резистентности организма к действию химических агентов. Нельзя не отметить, что реализация механизмов действия яда и его специфическая биотрансформация протекают на фоне общей реактивности организма, изменение которой может существенно повлиять на интенсивность этих процессов.

Возможность одновременного использования всех перечисленных подходов к биологической профилактике практически не нашла, судя по известным нам источникам, экспериментального обоснования в литературе, а предлагаемые для применения взрослому и детскому населению средства, исходят, чаще всего, из теоретических положений об их полезности при тех или иных состояниях организма.

Вместе с тем, эффективность разных средств такого рода при различных хронических интоксикациях неодинакова. Хорошо известно, например, что токсическое действие комбинаций вредных веществ (наиболее характерное для токсической экспозиции в большинстве промышленных районов) количественно, а иногда и качественно зависит от состава этой комбинации, т.е. от того, какой компонент в ней преобладает. Поэтому если то или иное средство биопрофилактики или же защитный комплекс эффективен против одного токсичного металла, то он должен быть испытан по отношению к изучаемой комбинации металлов. Однако разработка методов и средств биопрофилактики должна быть начата с поиска основ и практических решений биопрофилактики отдельных интоксикаций. Постановка перечисленных выше вопросов требует как теоретического обоснования, так и экспериментальной проверки.

Sulfatonic®

2. ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для решения поставленных цели и задач использованы токсикометрические, биохимические, цитологические, химические, гистологические, клинико-гигиенические и математические методы исследования. Проведено 15 серий острых, субхронических и хронических опытов на 1528 инбредных белых крысах с исходной массой тела 170-220 г и 90 мышах линии Ba1Ь/c с массой тела 20-25 г, которые содержались в стандартных условиях вивария.

Принимая во внимание литературные данные об отсутствии заметных половых различий чувствительности крыс к действию изучаемых соединений фтора, свинца, хрома, мышьяка и марганца, практически все эксперименты выполнялись на крысах одного пола - самках [101, 230, 267, 275, 385, 396]. В цитологических исследованиях на культурах перитонеальных и альвеолярных макрофагов в ряде случаев использовались клетки крыс-самцов. Перечень серий экспериментов и распределение в них животных приводится в таблице 2.1. В общей сложности проведено 42 отдельных эксперимента.

Апробация некоторых биопрофилактических средств осуществлялась на специально подобранных группах рабочих криолитового производства и детского населения трех городов Свердловской области.

Таблица 2.1

Серия	Задача эксперимента	Число крыс
1	2	3
1	Установление величин среднесмертельных доз (ЛД50) соединений фтора, свинца, хрома, мышьяка, марганца, а также их комбинаций	148
2	Оценка защитного эффекта глутамината натрия, получаемого в течение 2 недель перед сублетальной острой интоксикацией дихроматом калия, оксидом мышьяка (III), хлоридом марганца	106

Sulfatonic®

1	2	3
3	Испытание профилактического и лечебного эффектов глутамината натрия и растительного адаптогена сапара- ла при некоторых субхронических интоксикациях: - фтористой - мышьяковой - хромовой - марганцевой	365 102 58 115 90
4	Оценка действия глутамината кальция при хронической фтористой интоксикации	72
5	Сравнительное изучение эффективности 1,5 % и 0,5 % растворов глутамината натрия на примере фтористой интоксикации	40
6	Оценка показателей состояния организма интактных крыс, получавших глутаминат натрия и сапарал	30
7	Оценка эффективности некоторых средств биопрофи- лактики субхронической свинцовой интоксикации: - глутаминат натрия - пектиновый энтеросорбент (свекловичный) - глюконат кальция - комплекс: глутаминат натрия, пектин и кальций - биотические дозы меди - бальнеотерапия сероводородными ваннами	240 64 48 24 30 32 42
8	Сравнительная оценка эффективности изолированного и комплексного применения глутамината натрия, пекти- нового энтеросорбента и витамина B] при субхронической мышьяковой интоксикации: - антитоксическое действие - антимутагенное действие (по микроядерному тесту)	70
9	Испытание эффективности биопрофилактического ком- плекса, включающего сапарал, пектиновый энтеросорбент и поливитаминно-минеральный препарат «Пико- вит» при субхронической хромовой и мышьяковой интоксикациях: - антитоксическое действие - антимутагенное действие (по микроядерному тесту)	58

Sulfatonic®

1	2	3
10	Оценка комплекса средств биопрофилактики, состоящего из сапарала, пектинового энтеросорбента и поливи- таминно-минерального препарата «Пиковит», при токсическом действии комбинации металлов: свинец - хром - мышьяк - кадмий: - антитоксическое действие - антимутагенное действие (по микроядерному тесту)	40
11	Оценка сравнительной эффективности двух биопрофи-лактических комплексов (БПК-1: глутаминат натрия, пектиновый энтеросорбент, кальций, поливитаминно-минеральный препарат «Пиковит», БПК-2 - те же средства, но с заменой глутамината на адаптоген сапарал) при токсическом действии комбинации металлов: свинец - медь - мышьяк - кадмий: - антитоксическое действие - антимутагенное действие	72
12	Исследование стойкости защитного эффекта биопрофи-лактических комплексов после прекращения их приема	80
13	Оценка антимутагенного и антитоксического эффекта комплекса из глутамината, пектина, кальция и препарата «Пиковит»(БПК-1) при токсическом действии комбинации металлов: свинец - медь - мышьяк - кадмий в микроядерном тесте на мышах линии Balb/c.	90
14	Изучение защитного действия глутамината натрия и са-парала по отношению к цитотоксичности малорастворимых пылей в опытах in vitro (на культуре перитоне- альных макрофагов)	105 культур
15	Оценка защитного действия глутамината натрия по от-ношению к цитотоксичности малорастворимых пылей в опытах in vivo (на культуре альвеолярных макрофагов)	102 культуры

2.1. Изучаемые токсические факторы и моделирование интоксикаций

В качестве основных вредных химических факторов использовались неорганические соединения фтора, свинца, хрома, мышьяка и марганца. Перечисленные токсичные элементы относятся к числу приоритетных загрязнителей производственной и окружающей среды Уральского региона, на

Sulfatonic®

территории которого действуют многочисленные предприятия по производству алюминия и криолита (фтор), цветных металлов и их сплавов (свинец), медеплавильные комбинаты (свинец, мышьяк), машиностроительные заводы с интенсивными процессами электросварки (хром, марганец, фтор), заводы хромовых солей и т.д. Они являются важными и для других регионов, в которых развиты соответствующие производства.

Кроме того, различные вопросы токсикологии этих элементов, патогенеза, клиники и лечения вызываемых ими заболеваний достаточно хорошо изучены и представлены большим числом литературных сведений (см. Главу 1), что имеет немаловажное значение для выбора тех токсикокинетических и токсикодинамических механизмов действия того или иного токсиканта, на коррекцию которых должно быть направлено влияние средств биологической профилактики.

Экспериментальную модель интоксикации, в зависимости от поставленной задачи, создавали путем ингаляционного, перорального или внутрибрюшинного введения токсических веществ в организм подопытных животных. Органы дыхания и желудочно-кишечный тракт относятся к числу основных путей поступления ксенобиотиков в организм человека в реальных условиях среды обитания, в связи с чем им отдается предпочтение при выборе способа воздействия яда на организм. Однако в токсикологическом эксперименте, кроме того, достаточно часто используется внутрибрюшинный метод введения химических соединений в организм. Инъекции в полость брюшины предполагают более полное всасывание вещества (в частности, в сравнении с внутрижелудочным путем) и более быстрое развитие клинической картины отравления [119, 120].

В исследованиях использовались три, различных по продолжительности, схемы введения токсических веществ в организм: однократное (острое), повторное (субхроническое) и длительное (хроническое).

Sulfatonic®

Однакратное введение яда в организм (внутрижелудочно или внутрибрюшинно) проводили для установления его среднесмертельных доз [485], которые затем использовались при подборе величины дозы токсического вещества (в долях от ЛД50) с целью создания экспериментальной модели субхронической интоксикации. Кроме того, в специально поставленной серии острых опытов, в которых изучалась устойчивость организма крыс, получавших в течение 2-х недель 1,5% раствор глутамината натрия в виде питья, к однократному внутрибрюшинному отравлению крыс соединениями хрома, мышьяка и марганца, также использовались в качестве начальной «точки отсчета» величины ЛД50.

Длительное воздействие яда продолжительностью до 4 месяцев (18 недель) применялось только для создания модели хронической фтористой интоксикации. Как известно, именно систематическое длительное воздействие ксенобиотиков характерно как для реальных производственных условий, так и в случае их поступления в организм в результате загрязнения окружающей среды. Именно этот вид экспериментальной модели отравления ядами имеет немаловажное значение для изучения общих закономерностей и патогенеза интоксикации. Однако в целях скринингового отбора лечебно-профилактических средств хронический эксперимент является слишком дорогостоящим и занимающим большой промежуток времени. В связи с этим в большинстве опытов для создания моделей интоксикаций использовался субхронический вариант введения токсических веществ. Считается, что за период проведения такого эксперимента, продолжительность которого должна составлять не менее 1/30 срока жизни крысы (т.е. 21-45 дней в зависимости от длительности жизни лабораторных животных, по данным разных авторов) обычно успевают развиться характерные и для хронической интоксикации конкретным ядом изменения в функциях и органах, выявляемые с помощью наиболее чувствительных методов [119, 120].

Sulfatonic®

В таблице 2.2 приводится перечень химических соединений, а также уровней и сроков их воздействия, использованных для создания экспериментальных моделей субхронических интоксикаций. Указанные параметры подбирались таким образом, чтобы вызвать развитие достаточно выраженных признаков изолированной или комбинированной интоксикации, которые обнаруживаются статистически значимыми отклонениями исследуемых показателей (как специфических для данного яда, так и интегральных) состояния организма подопытных животных от уровня таковых в интактном контроле.

Экспериментальную модель хронической и субхронической фтористой интоксикации создавали путем ингаляционной затравки белых крыс фтористым водородом в затравочной камере. Введение фтористого водорода в камеру объемом 0,8 м , покрытую изнутри слоем парафина для предотвращения химической реакции фтора с ее стеклянной поверхностью, осуществлялось с помощью стеклянного «гуська», заполненного раствором плавиковой кислоты. Отбор проб воздуха из затравочной камеры проводился с помощью воздуходувки со скоростью 1 л/мин. в течение 10 минут на пленочные сорбционные трубки [68]. Определение концентрации фтористого водорода осуществляли потенциометрическим методом с помощью фторидного ионселективного электрода [615]. Средние концентрации ОТ в камере составляли при хроническом воздействии - 3,73±0,57 мг/м , при подостром - 3,52±0,39 мг/м^3.

Модели подострой изолированной фтористой, свинцовой, хромовой, мышьяковой, марганцевой, а также комбинированной интоксикации (свинец в комбинации с мышьяком, кадмием, а также хромом или медью) создавали путем внутрибрюшинного введения крысам 3-5 раз в неделю изучаемых соединений в дозировках, приводимых в таблице 2.2. Крысам контрольной группы (биологический контроль) вводили физиологический раствор.

Sulfatonic®

Для экспериментального моделирования комбинированного воздействия металлов, наиболее характерного для среды обитания в промышленных зонах Уральского региона, и в частности, большинства городов Свердловской области, ориентировались на среднее соотношение между металлами-загрязнителями в почве данного города (или определенной зоны). Во-пер-

Sulfatonic®

Таблица 2.2

Перечень химических соединений и уровней их воздействия для создания экспериментальной модели субхронических интоксикаций

Химические соединения	Химическая формула	Среднесмертель- ная доза - $ЛД_{50}$, мг/кг (по веществу)	Используемая доза(концен- трация)
Фтороводород	HF		3,5 мг/м
Натрия фторид	NaF	58	20 мг/кг
Свинца (II) ацетат	$Pb(CH_3COO)_2$ x3H_20	220	11 мг/кг
Мышьяка оксид (III)	As_20_3	15	3 и 5 мг/кг
Калия дихромат	$K_2Cr_20_7$	30	6 мг/кг
Хрома хлорид (III)	$CrCl_3$	300	50 мг/кг
Марганца хлорид	$MnCl_2$	180	20 мг/кг
Свинца (II) ацетат- калия дихромат - мышьяка- (Ш)оксид кадмия хлорид	$Pb(CH_3COO)_2$ x3H_20 $K_2Cr_20_7$ As_20_3 $CdCl_2$x2,5 H_20	ЛД50 комбинации 31,2 мг/кг	10,4 мг/кг
Свинца (II) ацетат- меди (II) сульфат пентагидрат - натрия метаарсенит - кадмия хлорид	$Pb(CH_3COO)_2$ x3H_20 $CuS0_4$ x5H_20 $NaAs0_2$ $CdCl_2$x 2,5 H_20	ЛД50 комбинации 21,7 мг/кг	4,3 мг/кг

вых, поверхность почвы, кумулнруя оседающие на ней аэрозольные частицы, загрязняющие атмосферу, за весьма длительный период времени может служить индикатором как усредненного соотношения между отдельными ток-

Sulfatonic®

сическими компонентами в составе загрязнителей атмосферы, так и сравнительной интенсивности загрязнения различных зон изучаемого региона.

Учитывая, что опасность промышленного загрязнения атмосферы в большинстве случаев связана с хроническим воздействием на население, подобного рода усредненные характеристики, нивелирующие колебания, связанные с климатическими и др. условиями, представляют значительную ценность для медицинского прогнозирования. Во-вторых, известно, что для детей дошкольного и раннего школьного возраста велика возможность попадания токсических элементов из почвы в организм в связи с играми на загрязненных площадках, приеме пищи запачканными руками и т.д. В третьих, поверхностный слой почвы в сухую погоду генерирует пыль, ингалируемую человеком, а также загрязняющую те поверхности, с которыми контактируют руки.

Рассматривались два вида комбинаций металлов: свинец-хром- мышьяк-кадмий и свинец-медь-мышьяк-кадмий, ориентированных на два различных города Свердловской области - г. Первоуральск и г. Красно- уральск. Анализ соотношения металлов в почвах этих городов показал, что если для города Первоуральска принять среднее содержание мышьяка (по элементу) в почве за 1, то среднее содержание остальных элементов составит для хрома - 1290,1, свинца - 11,45 и кадмия - 0,229 (отчет об исследовании «Выделение ведущих компонентов и оценка токсичности комплекса металлов», выполненном Екатеринбургским МНЦ профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий в 1992 г.).

Для экспериментального моделирования этих смесей использовали растворимые соли металлов, приводимые в таблице 2.2. Количество каждой соли, вносимой в смесь, рассчитывалось так, чтобы с учетом ее молекулярной массы, выдержать вышеприведенное соотношение между металлами.

Sulfatonic®

Однако смесь растворимых солей, приготовленная в соответствии с указанным соотношением металлов и уровнем среднесмертельных доз для каждой из них, вызывала у крыс 100%-ный летальный эффект при однократном введении. В связи с этим доля хрома в смеси была снижена в 4,6 раза, а доля кадмия - в 1,64 раза. В итоге соотношение металлов при введении экс-периментальным животным составило для мышьяка - 1, хрома - 282,4, свинца - 11,81, кадмия - 0,14. В случае г. Красноуральска за 1 принималось среднее содержание кадмия (по элементу), а среднее содержание остальных металлов: для свинца - 10, мышьяка - 10, меди - 20. Среднесмертельные дозы компонентов смеси и комбинации в целом, определенные по методу Б.М. Штабского и соавт. [485], приводятся также в таблице 2.2.

2.2. Используемые биопрофилактические средства и общая схема их испытания

При выборе средств биологической профилактики для испытания их на экспериментальных моделях различных интоксикаций неорганическими соединениями свинца, фтора, мышьяка, хрома и марганца руководствовались следующими требованиями к ним.

Во-первых, используемые препараты должны обеспечивать торможение или блокирование нарушений, играющих важную роль в токсикодина- мике данного химического агента или группы ядов; во-вторых, способствовать повышению неспецифической устойчивости организма к токсическому действию ядов; в третьих, оказывать стимулирующее действие на токсико-кинетические процессы, т.е. способствовать снижению задержки яда и осво-бождению организма от него путем связывания в прочную химическую связь или иного взаимодействия в наиболее подходящем для этого токсикокинети-ческом пуле (кровяном или кишечном). Предполагалось также, что некоторым препаратам могут быть присущи и многосторонние эффекты действия на

Sulfatonic®

организм. Важным условием отбора средств биопрофилактики являлось использование для испытания только таких препаратов, безвредность которых установлена достаточно широким опытом их использования в различных целях и признана Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Анализ основных специфических эффектов и механизма токсического действия свинца, фтора, хрома, мышьяка и марганца (Глава 1), а также рекомендуемых в общемедицинской практике, клинической токсикологии и некоторых литературных источниках фармакологических препаратов, направленных на коррекцию этих эффектов, с учетом предъявляемых к ним указанных методических подходов, позволил выбрать для испытания биопрофилактические средства, общий перечень которых, а также используемые дозировки приводятся в таблице 2.3.

В зависимости от постановки задачи в проводимых экспериментах указанные профилактические средства испытывались изолированно или в специально подобранных комплексах на моделях интоксикаций, перечисленных в таблице 2.2.

Глутаминовая кислота. Среди изучаемых препаратов особое внимание уделялось исследованию антитоксических свойств глутаминовой кислоты.

Как указывалось в обзоре литературы, глутаминовая кислота относится к числу веществ, действующих одновременно как стимуляторы окислительно-энергетического обмена и как естественные физиологически активные метаболиты, повышающие неспецифическую сопротивляемость и активность компенсаторно-репаративных процессов. Находясь в центре азотистого обмена, глутаминовая кислота тесно связана с углеводным, жировым, минеральным, энергетическим и другими видами метаболизма. Благодаря многообразному участию в обменных процессах, она может при изменении функционального состояния организма вступать в различные диаметрально противоположные метаболические превращения [64]. Поливалентный характер биологического

Sulfatonic®

действия глутамината обусловливает применение его при многочисленных патологических состояниях (в терапии общих заболеваний, гинекологии, педиатрии, при астении, утомлении и другое) [99, 235, 246, 415]. Известно также о защитной эффективности глутаминовой кислоты при фтористой и некоторых других интоксикациях, воздействии

Таблица 2.3

Перечень и дозировки биопрофилактических средств,

Sulfatonic®

используемые в эксперименте

Биопрофилактические средства	Суточные дозы	Способ введения в организм	Изготовитель, номер госрегистрации, ТУ
1	2	3	4
Натрия глутамінат (натриевая соль глутамино- вой кислоты)	800 мг/кг, 10-14 мл в сутки в виде 1,5 % раствора по глутаминовой кислоте	В питье ad libitum, взамен воды	Глутаминовая кислота - серийно выпускающийся лекарственный препарат, код АТС-А16АА, номер госрегистрации - 71/947/7; гидрокарбонат натрия - код АТС-В05СВ04, номер госрегистрации - 71/663/4
Сапарал	20 мг/кг	В желудок в виде раствора однократно	Серийно выпускаемый лекарственный препарат, код АТС-А13А, номер госрегистрации - 75/1032/5
Витамин В] (тиамин)	1000 мкг/кг из 5% раствора путем его разбавления в 20 раз	Внутримышечно однократно	Серийно выпускаемый лекарственный препарат, код АТС-А11 ДАО 1, номер госрегистрации - 73/636/9
Свекловичный низкоэтерифицированный пектин	1000 мг/кг	В порошкообразном виде как добавка в пищевой рацион	Приобретен в ООО «Сумма технологий» (Украина); Производитель ОАО «Витамины», г. Умань по ТУ 18019595-1-95
Кальций: - глюконат кальция	600 мг/кг	В порошкообразном виде как добавка в пищевой рацион	Кальция глюконат - серийно выпускаемый лекарственный препарат, код АТС-А12АА03, номер госрегистрации - 70/626/8

Sulfatonic®

1	2	3	4
- криокомплекс из скорлупы куриных яиц (для детского и диетического пита-ния)	400 мг/кг		Производитель НПО «Сибиомед» (Россия), по ТУ 9197-015-3723283598; Гигиен, заключение № 75.03.5.82.Н.3347-300 от 27.01.2000 МЗ РФ
Поливитаминно-полиминеральный препарат «Пиковит» (ви-тамины А, $Д_3$, С, Вь $В_2$, $В_6$, В12, $В_5$, никотина- мид, фолиевая кислота и минералы кальций, фосфор)	1 пастилка на 5 крыс	В желудок в виде раствора однократно	КИСА, Словения, код АТС-А11ВА, номер госрегистрации - 007356
Медь	400 мг/кг (по Си); 9-13 мл в сутки в виде 1% раствора (по Си) $Си80_4$х $5Н_20$	В питье ad libitum, взамен воды	Химический реактив - $Си80_4$ х $5Н_20$, ГОСТ 4165-78, чда
Сероводородные ванны (бальнео-терапия)	100 мг/г (концентра-ция $Н_28$) в течение 30 мин.	Погружение хвоста крысы в пенал с $Н_2S$ - водой	Химические реактивы: сульфид натрия - ГОСТ 2053-77, чда; хлористоводородная кислота-ГОСТ 3118-77, чда

Примечание: Номера госрегистрации и АТС приводятся по данным «Государственного реестра лекарственных средств».- М., 2001. - Т. 1.

двуокиси кремния и асбеста (см. Главу 1). В рамках кандидатской диссертации автора ранее было показано, что внутрижелудочное введение крысам солей глутаминовой кислоты, особенно глутамината кальция, при подострой интоксикации фтористым водородом заметно ослабляет его токсические эф-

Sulfatonic®

фекты, а при хронической - способствует нормализации состояния организма во время периодов прекращения затравки фтористым водородом [90].

Глутаминат натрия (натриевая соль глутаминовой кислоты) широко используется в качестве добавки к пищевым концентратам и готовым блюдам с целью улучшения их вкуса и в виде источника легко усвояемого азота [64, 134, 219, 581], что указывает на его безвредность, а также доступность при широком использовании.

Нельзя не отметить, что свободный глутаминат (глутаминовая кислота) относится к натуральным компонентам, обнаруженным в таких продуктах как мясо, рыба, молоко, яйца, грибы, сыры, овощи (особенно помидоры и морковь). Он является важным метаболитом, вырабатываемым организмом и участвующим в обмене веществ. Для протекания нормального метаболизма потребление свободного глутамината с пищей должно составлять не менее 1 грамма в день. Добавка же глутамината натрия для улучшения вкуса пищи обычно колеблется от 0,5 до 1,5 г в зависимости от местных традиций и кухни. Безвредность длительного приема таких количеств и даже более высоких (до 3-6 г) для людей всех возрастов, включая детей, была продемонстрирована результатами исследований, проведенных Объединенным экспертным комитетом по изучению пищевых добавок (Консультативный Центр ВОЗ и пищевого сельскохозяйственного отдела ООН). Что касается данных о гиперчувствительности к глутаминату натрия, то есть так называемого «синдрома китайского ресторана» (включающего потерю чувствительности, начиная с шеи, и распространяющуюся на руки, слабость, учащенное сердцебиение, раздражительнось, головную боль, слезоточивость, обморок), то Консультативный Центр установил, что глутаминат не является агентом, провоцирующим этот синдром. В подтверждение такого вывода приводятся результаты многочисленных и длительных исследований (в том числе, методом

Sulfatonic®

двойных слепых испытаний на людях, подверженных, по их убеждению, такому синдрому [219].

Принимая во внимание, что применение свободной глутаминовой кислоты является недостаточно эффективным ввиду ее слабой растворимости и медленного усвоения [107, 125], использовали во всех основных опытах хорошо растворимую натриевую соль данной кислоты. Кроме того, специально поставленный эксперимент по испытанию эффективности кальциевой соли глутаминовой кислоты на фоне хронической фтористой интоксикации показал, что опыты с глутаминатом натрия дают более существенные результаты. Значительным преимуществом глутамината натрия является также возможность его использования в качестве пищевой добавки.

Глутаминат натрия (ГН) получали путем предварительной нейтрализации глутаминовой кислоты гидрокарбонатом натрия и давали крысам с питьевой водой в концентрации 0,1 М (или 1,5 % раствор по глутаминовой кислоте). Именно такой способ получения глутамината натрия применяется при его производстве в пищевой промышленности [64]. Как было показано в исследованиях К.И. Морозовой [256, 258] на примере силикоза, поступление глутамината с питьем равномерными порциями обладает более высокой профилактической эффективностью, чем разовое парентеральное введение эквивалентных доз, сопровождающееся «пиковым» возрастанием этой аминокислоты в крови и быстрой утилизацией в процессах метаболизма.

Помимо 1,5% раствора глутамината натрия в одном из субхронических экспериментов на модели фтористой интоксикации испытывали сравнительную эффективность раствора ГН меньшей концентрации - 0,5%. Целью такого опыта являлось обоснование достаточной эффективности более низких дозировок глутамината, используемых как в клинической практике, так и в качестве пищевого ингредиента при длительном применении, т.е. 1,5 - 2 г.

Sulfatonic®

Однако, принимая во внимание более высокий уровень метаболизма у крыс в отличие от человека, а также возможность повышенного расхода глутамата на фоне токсического действия изучаемых химических соединений, во всех экспериментах животные получали 1,5% раствора ГН, выпиваемый суточный объем которого составлял от 10 до 14 мл, т.е. в среднем 12 мл, и соответствовал суточной дозе 0,15 г глутаминовой кислоты.

Сапарал. Адаптогены относятся к особому классу лекарственных средств, характерными свойствами которых являются: активация (или подготовка) защитных сил организма; защита от экстремальных воздействий; стимуляция регенеративных процессов [493]. Проявлением биологического действия адаптогенов разной природы (растительного, животного или синтетического происхождения) является повышение неспецифической сопротивляемости организма к различным неблагоприятным воздействиям, в том числе, химическим вредным факторам. Это обосновывает применение в данной работе в качестве одного из средств биопрофилактики препаратов, обладающих адаптогенным действием.

В основе механизма действия адаптогенов из растений семейства аралиевых, к числу которых относится используемый нами препарат сапарал, лежит активирование энергетического обеспечения защитных реакций организма путем регуляции скорости ключевых ферментных систем гликолиза [106]. В стимулирующем действии сапарала основную роль играют тритерпеновые гликозиды (аралзиды), относящиеся к группе природных углеводов - олигозидов [412]. Применение сапарала показано при повышенных физических нагрузках, утомлении, действии вредных химических факторов, в частности, фтора [412, 481]. Его использование в качестве средства «повышения естественной сопротивляемости организма» рекомендуется методическими рекомендациями МЗ РФ «Медико-экологическая реабилитация и профилактика

Sulfatonic®

экопатологии у детей» (рег. № 13-16/24-3), подготовленных профессором Н.В. Зайцевой и соавт. [132].

Во всех экспериментах использовалась доза сапарала 20 мг/кг (вводимая однократно per os), обоснованная нами как эффективная по результатам более ранних исследований [92].

Эффективность глутамината и сапарала при изучаемых изолированных интоксикациях фтором, свинцом, мышьяком, хромом и марганцем исследовали при профилактическом (т.е. на фоне затравки животных тем или иным химическим соединением) и, в ряде случаев, лечебном применении (т.е. после подострого отравления крыс, обусловившего развитие выраженной ин-токсикации). Однако во всех последующих экспериментах используемые средства биопрофилактики и их комплексы изучались исключительно при их профилактическом применении, что соответствует цели и задачам работы.

Витамины. Использование различных витаминов (А, С, группы В и др.) для повышения сопротивляемости организма к действию вредных факторов широко используется в клинической практике. Вместе с тем, некоторые из них при определенных интоксикациях могут обладать и специфическим профилактическим действием токсикодинамического типа: например, витамин В! оказывает корригирующее действие на систему пируватоксида- зы, угнетение которой наступает при воздействии мышьяка [266, 267]. Этот факт послужил основанием для включения витамина В1 в число изучаемых средств для профилактики мышьяковой интоксикации. Кроме того, с целью повышения резистентности организма к действию тяжелых металлов применялся поливитаминно-минеральный препарат «Пиковит», включающий 10 наиболее важных витаминов, а также кальций и фосфор (см. таблицу 2.3).

Расчет доз витаминов проводили с учетом их физиологической нормы для крыс [135], которая увеличивалась от 2 до 4 раз, принимая во внимание повышенный расход витаминов на фоне интоксикации.

Sulfatonic®

Пектины. Элиминационная терапия при интоксикации тяжелыми металлами, как уже указывалось в Главе 1, осуществляется преимущественно с помощью различных комплексообразующих соединений и энтеросорбентов [17, 426, 490]. Однако применение первых, хотя и достаточно эффективно, часто связано с рядом побочных явлений - аллергические реакции, изменение кинетики микроэлементов, нефротоксический и анемический синдромы - и не может быть рекомендовано в качестве безвредного профилактического средства токсикокинетического типа при длительном использовании.

В связи с этим внимание исследователей все больше обращается к пектинсодержащим препаратам и нативным продуктам с высоким содержанием пектинов для выведения через желудочно-кишечный тракт как радионуклидов, так и остальных тяжелых металлов (свинец, хром, кадмий) [202, 436, 437]. Использование пектинов в этих целях для людей, в том числе, для детей, регламентировано специальными методическими рекомендациями Минздравов СССР и РФ (рег. №5049-89) [243].

Пектины относятся к природным полисахаридам, которые содержатся почти во всех растениях. Попадая в желудочно-кишечный тракт, пектин образует гели. Диметоксилирование пектина способствует его превращению в d-полигалактуроновую кислоту, которая и соединяется с тяжелыми металлами, в результате чего образуются нерастворимые комплексы, не всасывающиеся через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и выделяющиеся из организма с калом. Защитное действие пектинов объясняется также их способностью вместе с другими пищевыми волокнами улучшать перестальтику кишечника и реологические свойства желчи, способствуя быстрому выведению всех токсичных веществ. Из всех пектинов (яблочный, цитрусовый, свекловичный и др.) комплексообразующая способность свекловичного является наиболее высокой [113, 278, 425], что позволяет применять его в более низких дозировках по сравнению с другими пектиновыми энте- росорбентами.

Sulfatonic®

Основываясь на вышеприведенных данных, в качестве средства «токсикокинетической профилактики» нами использовался, в основном, свекловичный пектиновый энтеросорбент, приобретенный в ООО «Сумма технологий» (Украина). Производство и применение пектина наиболее развито в настоящее время на Украине, в особенности после Чернобыльской аварии, и направлено на выведение радионуклидов, а также свинца, который сбрасывался на ядерный реактор, в результате чего свинцовое загрязнение среды стало здесь важнейшей медико-экологической проблемой.

Минералы. В последние годы установлено положительное влияние отдельных минеральных элементов, например, кальция, меди, цинка, железа, магния и др. на развитие свинцовой, хромовой, мышьяковой интоксикации, поскольку большинство исследователей выявляют при воздействии тяжелых металлов микроэлементарный дисбаланс, проявляющийся в результате конкурентных отношений между ними и вышеперечисленными металлами [123, 262, 669, 705]. В связи с этим дополнительное введение жизненно необходимых металлов, в частности, кальция и меди, включенных нами в перечень средств биопрофилактики, может оказаться полезным.

Протекторная роль кальция, например, при сатурнизме широко обсуждается в современной литературе (см. Главу 1). Кроме того, в ряде работ рассматривается возможность влияния кальция на защитно-адаптационные возможности организма и особо подчеркивается основополагающая роль кальция в регуляции клеточного метаболизма и иммунитета, функционировании антиоксидантной системы организма [123, 323, 472].

Большинство исследователей рекомендует прием повышенных доз кальция при сатурнизме. Например, в серии экспериментов .Ш. Bogden e.a. [524] было показано, что у крыс, получавших с пищей 5-7 мг кальция (Ca) на 1 г корма, кишечное всасывание и проявления токсического действия свинца были менее выражены, чем у крыс, получавших только 1 мг/г Ca. Авторы отмечают,

Sulfatonic®

что во втором случае животное массой 400 г с 15 г проглатываемой пищи получало 37,5 мг Са на кг массы тела, между тем, как даже наибольшее содержание кальция в человеческом рационе (1500 мг в день), рекомендованное Национальным Институтом Здоровья США, соответствует, например, для женщины весом 60 кг, дозе, равной всего 25 мг/кг. Они приходят к важному выводу, что благоприятное влияние дополнительного кальция на развитие свинцовой интоксикации возможно и на фоне достаточного содержания его в рационе, и отстаивают необходимость «усиления пищи» кальцием как важнейшей меры профилактики свинцовой интоксикации и у детей, и у взрослых.

Суточная норма кальция для детей до 7 лет составляет 1000 мг, для взрослых она определена в 800 мг [317].

Суточная физиологическая потребность взрослой крысы (массой тела 200-250 г) в кальции составляет, по данным И.П. Западнюк и соавт. [135], от 40 до 50 мг, или приблизительно 160-200 мг/кг. Содержание кальция, дающее благоприятный эффект в работе А.А. Королева и Б.П. Суханова [185], равнялось двойной физиологической норме (т.е. около 400 мг/кг), а в экспериментах J.D Bogden e.a. [524], упомянутых выше, соответствовало, по их расчетам, дозе до 262,5 мг/кг (увеличенной в 7 раз в сравнении с нормой).

Принимая во внимание, что расчетная суточная доза кальция, поступающего с пищей, в рационе экспериментальных животных - крыс в условиях вивария Медицинского научного центра (на базе которого проводилась данная работа), составляет около 30 мг, а также приведенные литературные сведения об уровне протекторных доз кальция, для испытания на модели субхронического свинцового отравления была использована доза 150 мг Са, получаемая крысой за сутки в виде растертого порошка официального глюконата кальция (что эквивалентно дозе 600 мг/кг для крысы массой тела 250 г). В целом она не только восполняла некоторый дефицит кальция в рационе

Sulfatonic®

подопытных крыс, но и примерно 3-кратно превышала принятую в отечественной литературе физиологическую потребность крысы в кальции.

В дальнейших экспериментах, посвященных испытанию эффективности биопрофилактических комплексов, включающих кальций, на субхронических моделях комбинированного воздействия свинца и других тяжелых металлов, используемая доза кальция была снижена до 400 мг/кг и вводилась как пищевая добавка в корм крысе в виде криокомплекса из скорлупы куриных яиц.

Медь. Медь относится к числу жизненно необходимых микроэлементов, т.е. к биотикам, недостаток которых в организме приводит к значительным нарушениям. Суточная потребность человека в меди зависит от содержания ее в продуктах питания и составляет от 2 до 5 мг, из которых усваивается в течение суток не более 30% [168]. Суточная норма меди для детей в возрасте от 3 до 13 лет колеблется от 50 до 100 мкг/кг [237, 702].

Медь содержится в тканях всех животных и растений в составе металлоферментов и других белков, а также ряда витаминов ($B_ь$ С и др.). Она участвует в минеральном обмене, удерживая фосфор и кальций, оказывает благоприятное влияние на обмен углеводов и белков, содержание витаминов, функциональное состояние сердечно-сосудистой и нервной систем, повышает устойчивость организма к неблагоприятным внешним воздействиям, влияя на иммунитет, фагоцитарную активность лейкоцитов и т.д. [58, 123, 175, 237, 323, 356, 357, 727]. Однако особая роль меди в организме проявляется в окислительных ферментах цитохромоксидазе, тирозиназе и церулоплазмине, принимающих участие в процессах тканевого дыхания. Свыше 95% всех ионов меди в сыворотке крови содержится в церулоплазмине. Церулоплазмин синтезируется в печени и имеет существенное значение для кроветворения, поскольку ускоряет накопление в печени железа. Медь способствует переносу железа в костный мозг и именно здесь она оказывает стимулирующее влияние на созревание ретикулоцитов, превращая их в зрелые эритроциты. Порфириновые

Sulfatonic®

соединения меди служат промежуточным звеном при образовании в организме железосодержащего дыхательного пигмента гемоглобина. Считается, что медь способствует превращению железа в органически связанную форму, т.е. внедрению его в порфириновое кольцо при образовании гема [24, 25]. Таким образом, участвуя в образовании гемоглобина и ускоряя созревание ретикулоцитов, медь играет важнейшую роль в процессах кроветворения [32, 237].

Дефицит меди в организме приводит к нарушению обмена железа (уменьшается его всасывание и утилизация, что снижает биосинтез гемоглобина и других железопорфиринов), а также фосфолипидов (приводящее к демиелизации нервных волокон головного и спинного мозга), способствует потере активности ферментов, содержащих группу гема, и изменениям фосфорно-кальциевого обмена [34].

Таким образом, медь оказывает благоприятное влияние на различные стороны обмена веществ и, особенно, на порфириновый метаболизм и связанные с ним процессы кроветворения, нарушение которых характерно для токсического действия свинца.

Однако, если такой макроэлемент как кальций, обмен которого в организме регулируется сложной системой взаимодействующих гормонов, вполне может назначаться (во всяком случае, ограниченными во времени периодическими курсами) в сравнительно высокой дозировке, то подобного рода назначение упоминавшихся выше антагонистов свинца из числа биомикроэлементов (например, меди или цинка) было бы рискованным, учитывая узость зоны, в которой физиологическая активность этих металлов переходит в токсическую. Поэтому только так называемые биотические дозы (того диапазона, в котором они допускаются во многих поливитаминно-полиминеральных комплексах) могут иметь практическое значение в качестве противосвинцового протектора.

Sulfatonic®

Рекомендации по применению макро- и микроэлементов, в том числе, меди, кальция, железа, цинка для лечения сатурнизма содержатся в работе А.В. Скального [402]. Конкурентное взаимодействие свинца и меди используется для синтеза ряда противоопухолевых препаратов [438, 474]. Однако имеющиеся в известной нам литературе данные, касающиеся, например, свинцово-медного антагонизма, получены при взаимодействии токсичных доз обоих металлов [103, 363]. В связи с этим был проведен эксперимент, в котором исследовалось развитие эффектов токсического действия свинца на фоне такой дозировки меди, которая не выходит за пределы биотической для крыс.

Пределы колебаний суточной потребности крысы в меди по сведениям, приводимым И.П. Западнюк и соавт. [135], составляют от 50 до 100 мкг, а наивысшая положительно действующая доза сульфата меди, добавляемая к пищевому рациону крыс, может составлять, по данным А.И. Венчикова [60], от 250 до 400 мкг/кг. Ослабление токсического действия некоторых металлов (например, молибдена, цинка и др.), а также четыреххлористого углерода под влиянием меди обнаруживается разными авторами при использовании доз в пределах от 240 до 13000 мкг/кг [175, 265, 283].

В качестве биопротекторной была выбрана доза меди (по металлу), равная 100 мкг на крысу (или примерно 400 мкг/кг). Эта дозировка не была выше суточной потребности крысы в меди, однако находилась у верхнего её предела, принимая во внимание возможность усиленных потерь меди организмом при воздействии свинца. Например, длительное (180-360 дней) введение в рацион овец 30-60 мг уксусно-кислого свинца способствует увеличению на 7-15% выделения меди с калом [287].

Наилучшей формой введения биотиков в организм являются водные растворы, в которых микроэлементы находятся в ионной, т.е. активной и быстро используемой соответствующими системами организма форме [60]. В связи с

Sulfatonic®

этим 1%-ный (по Си) раствор сернокислой меди помещался в поилки для крыс и использовался в виде питья в течение всего периода опыта. Среднее суточное потребление воды одной крысой контрольной группы составило 12,0±0,4 мл, а группы, затравлявшейся свинцом - 12,5±0,3 мл; в группах, получавших вместо воды медьсодержащий раствор - соответственно, 13,1±0,7 мл и 9,6±0,5 мл. Таким образом, само по себе добавление меди к воде не ограничивало её потребления здоровыми крысами, но у крыс, которых затравляли свинцом, объём выпитого «медного раствора» был несколько ниже. В итоге, именно эта группа получала медь в средней дозе (96 мкг), практически равной запланированной (100 мкг в сутки).

Сероводородные ванны . В первичных механизмах токсического действия многих металлов важную роль играет их избирательная способность вступать в химическое взаимодействие с сульфгидрильными, или тиоло- выми группами (-БЫ) различных макромолекул организма, в первую очередь, ферментных и других белковых структур [123, 291, 434].

Сульфгидрильные группы играют исключительную роль в осуществлении биохимических и физиологических процессов и поддержании жизнедеятельности. С ними связано тканевое дыхание, проницаемость клеточных мембран, проведение нервных импульсов, мышечного сокращения и т.д. Высокое сродство токсичных металлов (в частности, свинца, мышьяка, кадмия и др.) к БН-группам приводит к блокированию ряда биохимических процессов и лежит в основе токсикодинамики соответствующих отравлений. Например, реакция ионов свинца с 8Н-группами дегидратазы АЛК и гемсинте- тазы ведет к нарушению порфиринового обмена [123, 499], а взаимодействие мышьяка с БН-группами дигидролипоевой кислоты, одного из компонентов пируватоксидазной группы ферментов, тормозит углеводный и энергетический обмен [123, 237].

Sulfatonic®

В связи с этим, уже с середины 40-х годов для коррекции подобных нарушений служит использование донаторов 8Н-групп, к которым относятся, например, различные дитиоловые соединения (БАЛ или британский антилюизит, сукцимер, унитиол и др.) и некоторые другие химические антидоты [82, 289, 291]. В частности, к числу донаторов тиоловых групп могут быть причислены сероводород (H_28) и гидросульфидные ионы (Ш~), являющиеся биологически активными веществами сероводородных (сульфидных) ванн и различных минеральных вод.

Предполагается, что при поступлении в организм эти компоненты оказывают рефлекторно-резорбтивное действие на различные органы, системы и функции организма. В поверхностных тканях молекулярный сероводород окисляется до сульфидов и сульфатов; под влиянием первых в результате окислительно-восстановительных реакций с белками и ферментами, развиваются изменения в клеточном метаболизме в связи с включением 8Н-групп в цепь биохимических превращений [97, 98, 169, 464, 465]. В результате увеличивается содержание свободных 8Н-групп, повышается физико-химическая и биологическая активность высокомолекулярных белков, ферментов, гормонов и низкомолекулярных соединений (глутатион и др.). Следствием этих процессов становится стимуляция энергетического обмена, способствующая повышению общей резистентности организма.

В литературе приводятся единичные сведения о лечении свинцовых отравлений сернистыми ваннами на ряде курортов и в опытах на животных [279, 280, 428], однако полученные эффекты и их причины расцениваются авторами по-разному. Экспериментальное подтверждение эффективности H_28-ванн для торможения вредных эффектов свинца и его соединений с использованием адекватных гематологических и биохимических показателей в известных нам источниках отсутствует.

Sulfatonic®

В качестве модели ванн использовали погружение хвоста крысы (помещенной в иммобилизационную камеру - «пенал») в пробирку с раствором искусственной сероводородной или дистиллированной воды (контроль) на 30 минут при температуре раствора 37°С. Данная модель наиболее часто используется при изучении эффективности бальнеотерапевтических воздействий на лабораторных крысах и достаточно хорошо апробирована [319, 431].

Использование искусственных сероводородных ванн (создаваемых химическим способом путем растворения в воде дозированных порций сульфида натрия и хлористоводородной кислоты) является распространенным видом лечения и характерно для лечебно-профилактических учреждений, не располагающих природными сульфидными водами. Установлено, что искусственная сероводородная вода действует аналогично естественной [279]. Концентрация H_28 при приготовлении таких ванн варьирует обычно от 50 до 150 мг/л и зависит от вида заболевания и цели применения (общие или местные ванны, орошения, ингаляции и т.д.).

В проведенном эксперименте применялась концентрация 100 мг/л, близкая к используемой в клинике и являющаяся, по данным ряда авторов, оптимальной для получения благоприятного эффекта [47, 294, 297].

Количество процедур, получаемых животными, ограничивалось 12 ваннами, которые принимались через день, поскольку, как известно в курортологии, увеличение их числа не повышает эффективности лечения [494]. Однако длительность процедур (в отличие от общепринятых в бальнеотерапии 8-12 минут) повышалась до 30 минут, поскольку относительная поверхность тела подопытного животного (хвост), погруженная в лекарственный раствор, значительно меньше, чем у погруженного в ванну человека, а температура тела крыс (38,5 - 39°С) выше, чем у человека, испытывающего ту же температурную нагрузку.

Sulfatonic®

Общая схема испытания перечисленных биопрофилактических средств состояла в следующем. В зависимости от задачи эксперимента крысы делились на необходимое количество подопытных групп, первая из которых только затравлялась тем или иным химическим соединением (ХС), либо их комбинацией (см. таблицу 2.2), вторая и последующая - с первого дня затравки начинала получать корригирующие биопрофилактические средства (см. таблицу 2.3) при изолированном или комплексном применении.

В каждой серии выделялась группа «биологического» контроля, которой вводили физиологический раствор в том же объеме, что и подопытным крысам, а также в ряде случаев выделялись отдельно так называемые группы «контроль на препарат» с целью оценки влияния изучаемых фармакологических средств на здоровый организм. Длительность экспериментов составляла от 4 до 18 недель. Введение препаратов проводилось в течение всего срока опыта 5 раз в неделю (за исключением выходных дней).

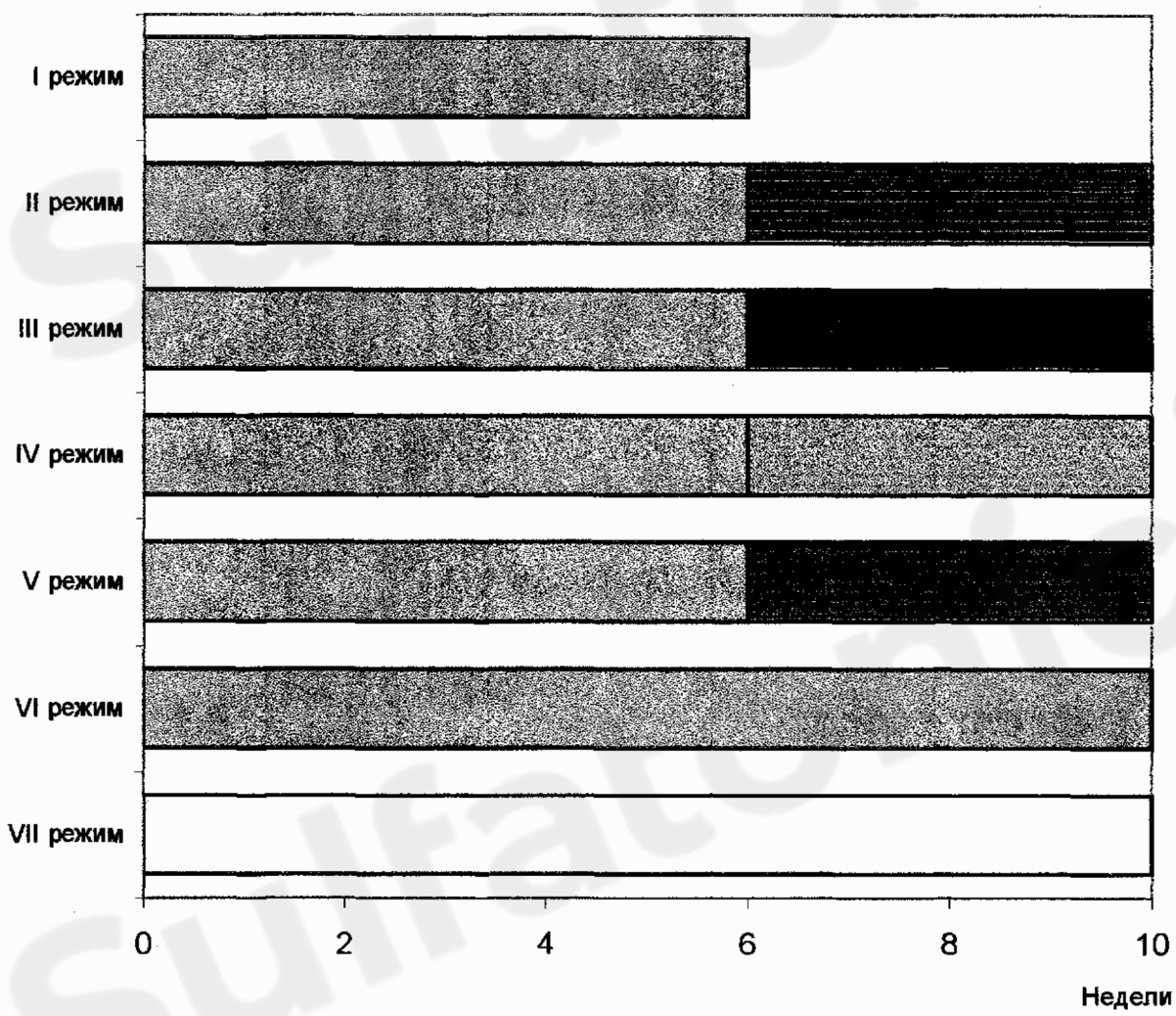
В специально поставленном эксперименте, в задачу которого входило исследование стойкости защитного эффекта биопрофилактических комплексов после их отмены, и в связи с этим - о целесообразности непрерывного или периодического их применения, лабораторные животные (крысы) подвергались затравке комбинацией металлов (КМ: свинец - медь - мышьяк - кадмий) в сочетании с введением биопрофилактических комплексов БПК-1 (глутаминат натрия, пектин, кальций и препарат «Пиковит») и БПК-2 (те же средства, но с заменой глутамината на адаптоген сапарал), а затем делились на 4 группы. Первая из них по-прежнему получала КМ + БПК еще в течение 4 недель, вторая - подвергалась полному разобщению с КМ и БПК, т.е. не получала ничего, третья - принимала БПК без затравки КМ, четвертая - продолжала затравку КМ, но не получала БПК. Схема данного эксперимента представлена на рисунке 2.1.

Sulfatonic®

2.3. Методы изучения функционального состояния организма подопытных животных

Для оценки состояния организма и эффективности лечебно-профилактического применения препаратов в конце эксперимента (а в некоторых случаях и в начале его) проводили обследование подопытных животных с использованием набора показателей интоксикации как на уровне целостного организма, так и отдельных систем и органов. При выборе комплекса методов, отражающих нарушения гомеостаза при действии того или иного токсиканта, руководствовались литературными данными. Кроме того, предполагалось, что используемые показатели должны быть информативными для суждения о состоянии защитных систем организма и его реактивности. В ходе опыта забор крови производили у крыс из боковых вен хвоста в одно и то же время, натощак. По окончании эксперимента животных (крыс и мышей) умерщвляли путем декапитации.

Sulfatonic®



i режим - 6 недель КМ + БПК
II режим - 10 недель + БПК
III режим - 6 недель КМ + БПК и 4 недели разобщения с КМ и БПК
IV режим - 6 недель КМ + БПК и 4 недели разобщения с КМ, но с защитой БПК
V режим - 6 недель КМ + БПК и 4 недели введения с КМ без защиты БПК
VI режим - только введение КМ в течение 10 недель
VII режим - контроль интактный

Рис. 2.1. Схема постановки эксперимента по испытанию эффективности биопрофилактических комплексов (БПК) на фоне субхронического введения крысам комбинации металлов (КМ) в различных режимах

В качестве интегральных показателей использовали наблюдение за общим состоянием организма крыс, динамикой прироста массы тела, в ряде случаев определяли коэффициенты массы внутренних органов. Кроме того, фиксировали наличие сдвигов в системе крови, относящейся к системам наиболее быстро реагирующим на состояние

Sulfatonic®

гомеостаза организма при токсических воздействиях. Изменения крови, как известно, условно подразделяются на специфические и общие гематологические реакции. В качестве последних определяли содержание лейкоцитов, эритроцитов, эозинофилов и гемоглобина в крови общепринятыми методами [239]. Показателем специфического влияния яда на кровь являлось число ретикулоцитов - молодых эритроцитов, образующихся после потери нормобластами ядер, а также эритроцитов и гемоглобина в крови. Характерной особенностью ретикулоцитов является наличие в их цитоплазме зернисто-нитчатой субстанции, которую выявляли методом суправитальной окраски бриллиант-крезиловым синим (т.е. без предварительной фиксации). Количество ретикулоцитов считали на 1000 эритроцитов [239].

Для оценки адаптогенного эффекта используемых препаратов производили подсчет лейкоцитарной формулы крови на 200 клеток. Согласно Л.Х. Гаркави и соавт. [72], в зависимости от силы воздействия вредного фактора в организме развиваются три типа адаптационных реакций: тренировка, активация и стресс, каждому из которых соответствует определенный сдвиг морфологического состава белой крови. Тип реакции определяется, прежде всего, по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле. С характером развивающейся адаптационной реакции при целенаправленном приеме биопротекторов Л.Х. Гаркави и соавт. [72] связывают течение и прогноз патологического процесса. Например, наиболее стойкой реакцией здоровья является, по их мнению, реакция повышенной активации, обусловливающая высокую неспецифическую резистентность организма.

Поражение зубной эмали, являющейся патогномоничным признаком флюороза, оценивали по общепринятой 4-бальной шкале [69].

Определенное внимание в исследованиях уделялось оценке состояния центральной нервной системы, нарушение деятельности которой является одним из интегральных проявлений интоксикации и, вместе с тем, одним из звеньев патогенеза свинцового, мышьякового, хромового, марганцевого или фтористого отравления (см. Главу 1). Функциональное состояние центральной нервной системы изучали с помощью методов, наиболее принятых в токсикологическом исследовании. В частности, определяли величину

Sulfatonic®

сум- мационно-порогового показателя (СПИ) как теста на безусловно- рефлекторную деятельность [120, 361], а также величину «норкового рефлекса» как метода оценки поведенческих реакций [241]. Кроме того, для оценки нейрогенного действия ядов регистрировали длительность наступления гексеналового сна [413].

К числу органов, наиболее подверженных токсическому повреждению тяжелыми металлами и фтором, относится печень (см. Главу 1). Многочисленные исследования в этой области указывают на нарушение белковообра- зовательной, детоксицирующей, пигментной, ферментообразующей и других функций печени, что требует использования широкого набора методов. Известно, что печень обладает большими органными резервными возможностями, в связи с чем в токсикологических исследованиях ограничиваются индикацией ранних и наиболее чувствительных признаков нарушения ее функционального состояния.

В данном исследовании показателями состояния печени, определяемыми стандартными методами, служили:

• содержание общего белка и соотношение белковых фракций (альбуминов и глобулинов) в сыворотке крови - альбумин/глобулиновый индекс [244, 405];

• длительность гексеналового сна [413];

• активность аминотрансфераз - аланинаминотрансферазы (АлТ) и ас-партатаминотрансферазы (АсТ) в сыворотке крови и их соотношение - коэффициент де Ритиса [170].

В обзоре литературы неоднократно подчеркивалось, что в патогенезе свинцовой, хромовой, мышьяковой, марганцевой и фтористой интоксикации значительное место отводится нарушению окислительно-восстановительного и биоэнергетического обмена, вызываемого ингибированием важнейших ферментных систем, участвующих в процессах гликолиза, окислительного цикла Кребса, транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий и т.д. Результатом таких процессов становятся изменения в системе аденило-вых нуклеотидов, сопровождающиеся снижением уровня АТФ. Сумма и соотношение адениловых кислот (АМФ, АДФ, АТФ) являются показателем обратимости трофических

Sulfatonic®

расстройств, а увеличение энергетического потенциала клеток считается базисным механизмом адаптационно- компенсаторных процессов [27, 238, 309, 310].

В связи с этим в качестве критерия оценки нарушений со стороны этой системы при воздействии токсикантов, а также для оценки эффективности профилактических средств проводилось определение уровня адениловых кислот в эритроцитах крови. В более ранних исследованиях на примере хронической фтористой интоксикации нами было показано, что изменения в аде- ниловой системе эритроцитов крови наступают практически одновременно с нарушением биоэнергетики в тканях печени, мозга и скелетной мышцы, что доказывает возможность оценки состояния энергетического обмена в организме по уровню АТФ и коэффициенту АТФ/АДФ в эритроцитах крови [90]. Уровень адениловых кислот также имеет отношение к стабильности эритро- цитарной мембраны и к функциональному состоянию эритроцита, изменяющихся под влиянием тяжелых металлов и фтора (см. Главу 1).

Для получения эритроцитов кровь стабилизировали гепарином и центрифугировали. Разделение адениловых кислот проводили методом низковольтного электрофореза на бумаге по В. А. Рогозкину и А. И. Комковой [359] с помощью прибора ПВЭФ-1. О состоянии адениловой системы судили по концентрации АМФ, АДФ, АТФ, суммарному количеству адениловых кислот, коэффициенту АТФ/АДФ и величине энергетического заряда Ат- кинсона [504]. Последний вычисляли по формуле:

ЭЗ = АТФ + 0,5 АДФ / АМФ + АДФ + АТФ

Для оценки окислительно-восстановительного обмена и адаптационных возможностей организма использовали также определение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови, являющихся «энзиматическим зеркалом» организма [358]. СДГ является одним из ключевых ферментов цикла Кребса, а уровень ее активности отражает интенсивность окислительно-восстановительных реакций, связанных с превращением янтарной кислоты в цикле трикарбоновых кислот [271, 288]. Активность СДГ оценивали ци- тохимически по методу Р.П. Нарциссова [271] с использованием пара-нитрофиолетового тетразолия и выражали числом гранул формазана в 50 клетках. Цитохимические изменения, как правило, «опережают» количественные и

Sulfatonic®

морфологические сдвиги, что позволяет получить раннюю информацию о характере реакций системы крови на различные воздействия [313].

В рамках данной работы исследованию содержания адениловых кислот в эритроцитах и активности СДГ в лимфоцитах крови придается особое значение и в связи с тем, что эти показатели могут быть информативными для анализа механизма действия глутаминовой кислоты и сапарала, которые принимают участие в различных энергообменных и биосинтетических процессах, протекающих в клетке.

В процессах детоксикации ксенобиотиков важная роль отводится системе глутатиона, которая функционирует сопряженно с ключевыми ферментами окислительного метаболизма и принимает активное участие в молекулярном механизме формирования неспецифической резистентности к воздействию вредных химических факторов [82, 140, 658].

Вместе с тем известно, что в патогенезе изучаемых интоксикаций существенное место занимает избирательная способность тяжелых металлов вступать в химическое взаимодействие с сульфгидрильными (-8Н), или тио- ловыми группами различных макромолекул организма, в первую очередь — восстановленного глутатиона и ряда ферментов (сукцинат-, лактат-, глута- матдегидрогеназ, трансаминаз и др.). Следовательно, уровень тиоловых групп, а также восстановленного глутатиона могут быть использованы в качестве критериев вредности при диагностике интоксикаций, а также как показатели восстановления гомеостаза под влиянием средств лечения и профилактики метаболических нарушений, развивающихся при воздействии тяжелых металлов. На этом основании определяли содержание восстановленного глутатиона в биосредах организма: эритроцитах, сыворотке крови или печени экспериментальных животных [16, 18], а также изучали уровень 8Н-групп в гемолизате крови [562].

Одним из показателей окислительного гомеостаза и энергетического обмена является состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ). Считается, что инактивация ПОЛ является одним из важных звеньев в реакциях стресса и адаптации организма к внешним химическим воздействиям [238, 398, 400, 453, 456]. На изменение процессов ПОЛ при

Sulfatonic®

изучаемых интоксикациях указывается в целом ряде работ (см. Главу 1). В связи с этим определяли содержание в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА), являющегося конечным продуктом ПОЛ, в тесте с тиобарбитуровой кислотой [8].

Учитывая отмечаемый в литературе свинцово-кальциевый антагонизм, а также включение кальция в виде пищевой добавки в состав исследуемых средств биопрофилактики и их комплексов, изучали содержание кальция в сыворотке крови с помощью набора реактивов (Тест-система) фирмы «Лахе- ма» (Чешская республика).

В качестве маркеров специфического действия свинца на порфирино- вый обмен использовали содержание дельта-аминолевулиновой кислоты (8- АЛК) [306] и копропорфирина [239] в моче крыс.

Кроме того, в ряде случаев в ходе выполнения работы привлекались другие специфические показатели состояния организма крыс, изменение которых характерно для действия того или иного металла. Так, в дополнение к применяемым методам проводилось изучение: активности церулоплазмина - медьсодержащего окислительного фермента сыворотки крови [38], тесно связанного с обменом меди (в эксперименте по исследованию эффективности биотических доз меди при сатурнизме); уровня пировиноградной кислоты (ПВК) в крови [22] (в опытах, по оценке влияния средств биопрофилактики на развитие субхронического отравления мышьяком или в комбинации с ним других металлов), а также креатинина в моче [Тест-система], принимая во внимание литературные данные о нарушении кадмием (в экспериментах с включением его в комбинацию металлов) клубочковой фильтрации.

Помимо интегральных, биохимических и других методов исследования, в качестве дополнительного источника информации о влиянии средств неспецифического повышения сопротивляемости, в частности, глутамината натрия и сапарала, на развитие интоксикаций фтором, мышьяком, марганцем и хромом, использовалось изучение морфологической картины внутренних органов крыс. Последние (печень, почки, селезенка, надпочечники) фиксировали в 10% нейтральном формалине, кусочки органов заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по ван-Гизону.

Sulfatonic®

Патоморфологические исследования проводились кандидатом биологических наук Л.Н. Ельничных.

Как указывалось в Главе 1, мышьяк и хром относятся к веществам, обладающим канцерогенным действием для человека и животных. Канцеро- генность свинца для человека не доказана, однако этот металл, также как и два упомянутых выше, проявляют активность в микроядерном тесте.

Микроядерный тест относится к достаточно информативным краткосрочным тестам, используемым при ускоренном выявлении потенциальной канцерогенности химических соединений различных классов [54, 349, 371].

В связи с этим представляла интерес попытка использовать данный ускоренный прогностический метод для оценки эффективности антимутагенного действия изучаемых биопротекторов (а также их комплексов), получаемых экспериментальными животными на фоне затравки металлами - мутагенами (изолированно или в комбинации нескольких металлов).

Микроядерный тест проводили на клетках костного мозга крыс и мышей линии Balb/c. Подсчет микроядер осуществляли на 1000 полихромато- фильных эритроцитов [302] у крыс, получавших в указанных выше субхронических экспериментах наряду с введением $K_2Cr_2O_7$, $AБ_2O_3$ и двух комбинаций металлов, биопрофилактические средства. Считается, что исследования с применением препаратов костного мозга для подсчета микроядер могут проводиться на большинстве видов лабораторных млекопитающих, в том числе, крысах [371, 579, 695]. Использование крыс в качестве тест-объекта позволяет совмещать субхронические эксперименты по оценке токсичности и мутагенности и экономить, таким образом, животных и время экспериментов.

Вместе с тем, для повышения достоверности результатов, а также чувствительности микроядерного теста рекомендуется проводить также исследования на костном мозге линейных животных (в частности, мышей). В связи с этим, полученный в одном из экспериментов на крысах антимутагенный эффект биопрофилактического комплекса (БПК), состоящего из глутамината натрия, пектина, кальция и препарата «Пиковит»

Sulfatonic®

(введение которого осуществлялось на фоне затравки комбинацией металлов: свинец-медь-мышьяк- кадмий) дополнительно проверялся в субхроническом эксперименте на мышах линии Balb/c , которые в течение 4-х недель получали указанную комбинацию металлов в дозе 1/5 $ЛД_{50}$ ($ЛД_{50}$ комбинации = 8,2 мг/кг). При этом, наряду с определением мутагенности, изучали и показатели антитоксического действия БПК: массу тела в динамике опыта, содержание гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в крови, кальция в сыворотке и восстановленного глутатиона в гемолизате крови по тем же методам, что и у крыс.

Подсчет микроядер в клетках костного мозга крыс и мышей проводился кандидатом биологических наук О.Ю. Бересневой.

Задачи наших исследований при проведении перечисленных в данной главе экспериментов сводились не только к оценке состояния метаболических процессов, но и определению показателей токсикокинетики изучаемых металлов и фтора, а также содержания некоторых жизненно важных макро- и микроэлементов, на уровень которых могут направлять свое действие изучаемые химические соединения.

Исследование кинетики накопления и выведения фтора, свинца, хрома и мышьяка из организма позволяет количественно оценить эффективность препаратов, относящихся к средствам как токсикокинетической, так и в ряде случаев - токсикодинамической биопрофилактики. В связи с этим в ряде субхронических экспериментов с учетом задачи каждого из них изучали содержание фтора, свинца, хрома, мышьяка, кальция, меди, железа и магния в биосубстратах организма (кровь, моча, костная ткань).

В частности, определение фтора в моче и костной ткани проводили с помощью фторидного ион-селективного электрода потенциометрическим методом [344, 615]. Для определения фтора в костной ткани бедренную кость обезжиривали в смеси спирта с эфиром 1 : 1 , после чего высушивали до постоянного веса при 105°. Навеску ткани подвергали деструкции с помощью соляной кислоты и разводили водой. Аликвотную часть нейтрализовали щелочью, добавляли цитратный буфер и измеряли потенциал фторидного ион-селективного электрода.

Sulfatonic®

Содержание хрома в моче в ряде начальных экспериментов определяли по [71]. Пробы мочи подвергали минерализации азотной кислотой, приводящей к выходу хрома в виде простого неорганического соединения, легко переходящего в раствор. Фотоколориметрическую индикацию хрома проводили с дифенилкарбазидом. Содержание мышьяка в печени определяли методом, основанном на восстановлении окислов мышьяка в мышьяковистый водород [232].

Однако в дальнейшем все определения металлов проводились атомно-абсорбционным методом в соответствии с ГОСТ 30178-96 [89].

2.4. Методы оценки влияния глутамината натрия и сапарала на цитотоксическое действие малорастворимых пылей токсичных элементов

Основной формой, в которой токсичные металлы воздействуют на организм в условиях горнорудного и металлургического производства, являются аэрозоли малорастворимых химических соединений (главным образом, оксидов и сульфидов). Для детей, проживающих на загрязнённых территориях, аналогичное значение имеет попадание в организм загрязнённых токсичными металлами почвенно-пылевых частиц. Естественная защита организма от воздействия любых малорастворимых частиц, прежде всего, связана с механизмами их элиминации из дыхательных путей, в которых важнейшую роль играет альвеолярный фагоцитоз и которые нарушаются при цито- токсическом повреждении альвеолярных легочных макрофагов фагоцитарными частицами. Поэтому целесообразно искать такие средства биологической профилактики, которые способны повышать не только устойчивость организма в целом к резорбтивной токсичности металлов, но и устойчивость макрофага к цитотоксичности частиц малорастворимых соединений этих металлов. Особое значение имеет цитотоксическое повреждение альвеолярных макрофагов (АМ), благодаря функционированию которых осуществляется самоочищение легких от отлагающихся в них пылевых частиц. В связи с этим основным методом количественного изучения свободной клеточной популяции респираторного тракта является подсчет и цитологическая характеристика клеточного состава жидкости, получаемой при бронхо-

Sulfatonic®

альвеолярном лаваже (БАЛ). Вместе с тем, вследствие значительных технических трудностей получения достаточного количества альвеолярных макрофагов, в настоящее время в большинстве экспериментов для оценки цито- токсического действия пылей «ин витро» применяется культура перитоне- альных макрофагов (ПМ). Перитонеальные макрофаги, как и альвеолярные, относятся к одной клеточной системе мононуклеарных фагоцитов, выполняют аналогичные функции, а также обладают практически однотипной реакцией на цитотоксичные пылевые частицы [158, 332, 333, 334, 631, 684].

В качестве способа повышения резистентности макрофага к действию пыли был избран метод преинкубации их с протектором и затем инкубации с взвесью пылевых частиц. В пользу такого выбора послужили экспериментальные данные ряда исследователей [163, 256, 319], показавших на примере кварцевой пыли положительный эффект преинкубации макрофагов с исследуемым фактором по сравнению с эффектом совместной инкубации клеток с этим фактором и пылью. Наличие благоприятного эффекта преинкубации свидетельствует о непосредственном действии протектора на клетку, приво- дящем к повышению ее противопылевой резистентности, в то время как при совместной инкубации такой положительный эффект может быть связан с инактивацией поверхности пылевых частиц сорбируемым на ней исследуемым веществом.

Для оценки цитопротекторного действия глутамината натрия и сапара- ла проведены 2 серии экспериментов. В первой из них оценивали в опытах «in vitro» влияние преинкубации перитонеальных макрофагов с исследуемыми препаратами, т.е. глутаминатом или сапаралом на их резистентность к действию малорастворимых химических соединений [86], перечисленных в таблице 2.4. Все образцы представляли собой высокодисперсный порошок с частицами не крупнее 5 мкм.

Повышенный выход макрофагальных клеток в брюшную полость стимулировали введением стерильного вазелинового масла, после чего через 48 часов путем промывания брюшной полости стерильным физиологическим раствором получали экссудат. Через такой промежуток времени, согласно литературным данным [146, 335], из всех

Sulfatonic®

специализированных клеток, находящихся в очаге асептического воспаления, количество макрофагальных клеток является максимальным (около 90 %).

Таблица 2.4

Перечень малорастворимых химических соединений, использованных в опытах по изучению цитопротекторного действия глутамината натрия и сапарала

№ № п/п	Вещество	Химическая формула	Растворимость в воде Г/100 г
1.	Оксид (II) свинца	PЬO	0,0017
2.	Кальция фторид	CaF_2	0,0016
3.	Тетрамышьяка тетрасуль-фид	AS_4S_4	н.р.
4.	Железа(Ш)-ортоарсенат дигидрат (арсенопирит)	$FeAs0_4x2H_20$	н.р.
5.	Кальция ортоарсенат три-гидрат	$Ca_3 (AS0_4)_2$ x $3H_20$	0,013
6.	Бария хромат	$BaCr0_4$	0.00034
7.	Марганца (IV) оксид	$Mn0_2$	н.р.

Клеточный осадок, полученный от 2-4 крыс, после центрифугирования и отмывания в физиологическом растворе, объединяли в общий пул. Алик- вотные части такого пула использовали в качестве тест-объектов при различных воздействиях, но всегда в строго одинаковых условиях [145]. Часть клеток в течение не более 60 минут предварительно инкубировались (до контакта с пылью) без отмывания с глутаминатом натрия в концентрации 3,4х

10^{-6} М (одной из наиболее эффективных при воздействии кварцевой пыли по данным К.И. Морозовой) [256] или сапаралом в концентрации 10^{-6} г/мл

(оптимальной, по данным И.В. Дардымова, для экстрактов семейства аралиевых) [106]. Затем надосадочную жидкость сливали, а осадок макрофагов инкубировали в течение 30-50 минут при 37°С в трис - НС1 - буфере (pH = 7,4) с суспензиями изучаемых малорастворимых соединений. Время инкубации подбиралось таким образом, чтобы без

Sulfatonic®

защиты жизнеспособность инкубируемой культуры снижалась до 40-60 %. Конечные концентрации клеток в культуре составляли 3 х 10"^{6} /мл, а пыли (в зависимости от уровня ее цито- токсичности) от 4 до 10 мг/мл.

Оценка антицитотоксического действия изучаемых препаратов производилась по их способности снижать повреждение макрофагов исследуемыми пылями в тесте с трипановым синим. Метод основан на способности красителя трипанового синего проникать внутрь нежизнеспособных клеток, в то время как жизнеспособные остаются неокрашенными [145]. Процент окрашенных клеток по отношению ко всей популяции определяли микроскопически в камере Горяева после 3-х минут окрашивания макрофагальной суспензии 1% раствором трипанового синего, добавленного к клеткам 1:10.

Трипановый тест, благодаря простоте, воспроизводимости и доступности, широко используется как для исследований противопылевой эффективности различных средств биологической профилактики и терапии пневмоко- ниозов, так и для сравнительной оценки цитотоксичности пылей при проведении различных экспериментов [337, 479, 603].

Все опыты проводились в 2-4 повторностях, в каждой по 5-6 проб в условиях строгой параллельности.

Во второй серии экспериментов исследовалось цитопротекторное действие только глутамината натрия in vivo. В этих экспериментах крысы получали глутаминат натрия (1,5 % раствор по глутаминовой кислоте) ежедневно в течение 5-6 недель в виде питья. Контрольные крысы содержались в течение того же периода в том же помещении и на том же рационе питания, но получали в питье обычную воду. Оценка цитотоксического действия проводилась по сдвигу клеточного состава жидкости, полученном при бронхоаль-веолярном лаваже у крыс через 24 часа после интратрахеального введения в легкие под эфирным наркозом 1 мл стерильного физ. раствора, содержащего суспензию одного из малорастворимых соединений фтора, свинца или мышьяка. Дозировка каждой пыли, растертой до 3-5 мкм, составляла 10 мг, контрольные крысы получали ту же среду без пыли.

Sulfatonic®

Так называемый бронхоальвеолярный лаваж (БАЛЖ) является основным методом изучения закономерностей мобилизации фагоцитоспособных клеток на свободную поверхность альвеолярной области в ответ на отложение пыли. Максимум реакции на пылевое воздействие приходится на срок 24 часа после однократного введения пыли. Метод основан на однократном промывании дыхательных путей 10 мл стерильного изотонического раствора хлористого натрия, введенного в трахею через канюлю, и подсчета цитологических показателей бронхоальвеолярной лаважной жидкости - БАЛЖ [145]. В качестве показателей клеточного состава БАЛЖ использовали:

- абсолютное количество всех клеточных элементов;
- абсолютное количество альвеолярных макрофагов (АМ);
- абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов (НЛ);
- отношение количества нейтрофильных лейкоцитов к количеству альвеолярных макрофагов (НЛ/АМ), которое, как показано в ряде работ, хорошо коррелирует со степенью повреждения альвеолярных макрофагов пылью [333, 337].

Общая клеточность определялась меланжерным способом с использованием камеры Горяева и подсчетом клеток в 100 больших квадратах. Из клеточного осадка промывных вод легких готовились мазки, которые после окрашивания азур-эозином использовались для подсчета перечисленных выше показателей БАЛЖ [145].

Численность животных в каждой подопытной и контрольной группах составляла от 6 до 12 крыс.

2.5. Организация контролируемых курсов биопрофилактики для контингентов взрослого и детского населения

Результаты экспериментального обоснования биопрофилактических средств явились основой для рекомендаций по проведению контролируемых курсов биопрофилактики для рабочих Полевского криолитового завода, подвергающихся воздействию фтористых соединений, и групп детей трех городов Свердловской области (Первоуральск, Красноуральск, Кировград), среда обитания которых загрязнена выбросами крупных медеплавильных заводов.

Sulfatonic®

В первом случае изучалась эффективность применения глутаминовой кислоты для коррекции ранних проявлений профессионального флюороза при длительном применении в производственных условиях Полевского криолитового завода.

На основании периодического медицинского осмотра всего контингента работающих в основных цехах (печном, солевом и кислотном) завода формировалась группа «повышенного риска» в количестве 72 человек, которая делилась на 2 равные подгруппы по 36 человек каждая, одна из которых получала глутаминовую кислоту, а другая являлась контрольной и препарат не получала. Подбор пар осуществлялся по способу уравновешенных групп (метод «копия-пара») по 4 признакам: возраст (25-45 лет), стаж (не менее 4-5 лет в контакте с соединениями фтора), профессия и наличие отклонений от нормы биохимических и функциональных показателей состояния организма, характерных для докостной стадии профессионального флюороза. Основную часть групп рабочих составляли аппаратчики, слесари и электрики. Наиболее характерным вредным фактором производственной среды для всех этих профессий являлась загрязненность воздуха рабочей зоны фтороводородом

(0,58 - 2,68 мг/м^{3} по средним концентрациям) и солями фтористоводородной кислоты (0, 23-5,41 мг/м^{3}). На протяжении всего периода лечения и наблюдения все испытуемые продолжали работать в указанных условиях [489].

Профилактический прием глутаминовой кислоты (таблетированная форма) проводился в опытной группе в дозе 1,5 г в день по схеме: месяц - прием, месяц - перерыв. Данный режим основывался на ряде литературных данных о способности глутаминовой кислоты (ГК) поддерживать активированное состояние организма в течение некоторого времени (до одного - полутора месяцев) даже после прекращения приема препарата [258]. Выдача глутаминовой кислоты проводилась в здравпункте завода. Общая длительность исследования составила 11 месяцев.

Формирование групп и осмотр рабочих, принимающих препарат, а также контрольной группы проводился на базе поликлиники МНЦ профилактики и охраны

Sulfatonic®

здоровья рабочих промпредприятий и здравпункта завода, при участии кандидата медицинских наук Е.П.Жовтяка.

Для оценки состояния организма и эффективности проведенной терапии использовали субъективные и объективные признаки клиники докост- ной стадии хронической фтористой интоксикации. Комплекс биохимических методов включал общепринятые показатели, отражающие состояние систем и видов обмена при воздействии фторсоединений. В частности, функциональное состояние печени оценивали на основании определения уровня общего белка и белковых фракций, активности аланинаминотрансферазы (АлТ), содержания билирубина, холестерина и (3-липопротеидов в сыворотке крови, а также копропорфирина в моче [172].

В качестве показателей состояния окислительно-восстановительного и биоэнергетического обмена использовали определение активности сукци-натдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов крови, содержания восстановленного глутатиона и адениновых кислот (АМФ, АДФ, АТФ) в эритроцитах крови по методам, перечисленным в разделе 2.3. В качестве теста экспозиции применялось измерение концентрации фтора в моче [615].

Изучение заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) проводилось по методу Н.В. Догле и соавт. [110]. Для анализа брались данные из больничных листов за 2 года до начала приема ГК и за период ее проведения с последующим 6-месячным отрезком времени возможного стабилизирующего влияния препарата на показатели обмена веществ.

При анализе полученного материала группа «рабочих, получавших ГК» сравнивалась по средним значениям всех показателей (исходным и полученным через 11 месяцев) с группой «рабочих, не получавших ГК», а также со здоровыми лицами (донорами), не имеющими профессиональной фтористой экспозиции.

Кроме того, при обработке материала использовался математический аппарат распознавания образов. В задачу последнего входило установление методом линейного дискриминантного анализа возможности (или невозможности) разделения групп по

Sulfatonic®

совокупности показателей. Обрабатываемый материал был представлен в виде массива векторов размеренности 12 (по числу использованных показателей). Для отыскания гиперплоскостей, разделяющих векторы, принадлежащие различным группам, использовался реку- рентный алгоритм. Общая схема решения задачи представлена на рис. 2.2.

Задача была решена на компьютере IBM PC с помощью пакета программ КВАЗАР-ПЭВМ, разработанного в Институте математики и механики УрО РАН г. Екатеринбурга [220, 234].

Общая схема организации проведения курсов биопрофилактики для групп детского населения включала 3 этапа:

- обследование детей детских дошкольных учреждений конкретного города на содержание свинца в капиллярной крови;

- формирование «групп риска» из детей, содержание свинца в крови которых превышало уровень 10 мкг/дл (т.е. так называемый «уровень озабоченности»), и разделение ее на 2 подгруппы, одна из которых должны была осуществлять прием биопрофилактических средств, а другая - не принимать

Sulfatonic®

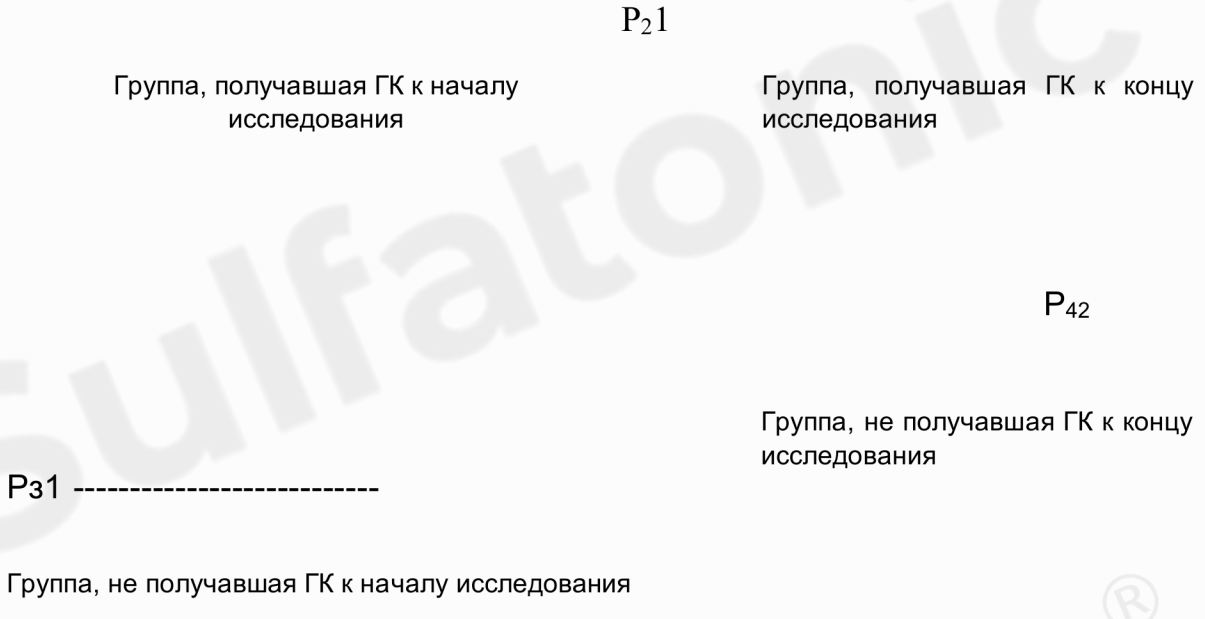


Рис. 2.2. Схема решения задачи разделения групп по совокупности показателей

ничего или получать в качестве «плацебо» глюкозу с витамином С в виде таблеток;

- проведение приема препаратов под наблюдением медработников и воспитателей ДДУ.

Среда обитания многочисленных городов Свердловской области загрязнена рядом вредных веществ техногенного происхождения, в т.ч. свинцом, мышьяком, хромом, кадмием и др. Лидирующее место по опасности для детей занимает свинец, уровень которого в крови детей является индикатором свинцового риска. В связи с этим при отборе детей для проведения курсов биопрофилактики ориентировались на определение данного металла.

Определение свинца в капиллярной крови проводилось во всех случаях на приборе Lead Care (Blood Lead Testing System), изготовленном в США и переданном МЗ РФ Центром по контролю и профилактике заболеваний

Sulfatonic®

(США), при финансовой поддержке Свердловского областного экологического фонда и грантов Агенства по Международному развитию США.

Sulfatonic®

Основу работы анализатора Lead Care составляет электрохимический метод и уникальный электрод для обнаружения свинца в цельной крови. Учитывается, что большая часть свинца переносится эритроцитами. В момент перемешивания цельной крови со специальным реагентом свинец извлекается из эритроцитов и делается доступным для обнаружения. После запуска теста свинец аккумулируется на электроде Lead Care. Через некоторый промежуток времени анализатор измеряет содержание свинца и отображает результат на экране через 3 минуты [386].

Для анализа берется только 50 мкл (микролитров), т.е. около 2 капель, цельной крови, взятой из пальца, используется только одноразовое оборудование. Точность измерения свинца в крови составляет от 1,4 до 65 мкл/дл.

В качестве критериев эффективности проведенного курса биопрофилактики использовались тесты, найденные как наиболее чувствительные по результатам экспериментальных исследований, а также не требующие забора большого количества крови, а только капиллярной крови, которая берется для анализа на «свинец» с помощью одноразового оборудования. Такими тестами, в частности, являлись подсчет ретикулоцитов в крови и содержание 8-аминолевулиновой кислоты в моче (8-АЛК) как специфические показатели токсического действия свинца, а также активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови для оценки окислительно-восстановительного и биоэнергетического обмена (свидетельствующего об уровне неспецифической сопротивляемости организма). Используемые методы определения соответствовали принятым для экспериментального изучения (см. раздел 2.3 данной главы).

Поскольку каждое из проведенных исследований имело свои отличия по количеству детей, уровню свинца в их крови, составу биопрофилактических комплексов, воздействующим вредным факторам и т.д., изложение схемы

Sulfatonic®

организации каждого испытания с необходимыми уточнениями приводятся в главе 7 диссертации.

Проведение исследований по эффективности курсов биопрофилактики на детских контингентах проходило при участии кандидата медицинских наук О. Л. Малых (Центр Госсанэпиднадзора в Свердловской области).

2.6. Математические и статистические методы обработки результатов исследования

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с применением стандартных методов вариационной статистики с вычислением ^критерия Стьюдента [254], а также на персональном компьютере с использованием программы 8TAT18T1CA.

При анализе полученного экспериментального материала эффекты биопрофилактических воздействий сравнивались с интактной контрольной и подвергающейся затравке, но не получавшей защиты, группами животных в условиях параллельного наблюдения. Группы состояли из 7-20 животных, каждое из которых имело индивидуальную метку. Различие между средними величинами считалось статистически значимым, если вероятность его случайного происхождения не превышала 0,05 ($P < 0,05$). В ряде случаев использовались методы непараметрической статистики, а также для сравнения результатов биопрофилактики до и после приема препаратов применялся метод сравнения совокупностей с попарно связанными вариантами [448]. В двух экспериментах использовался корреляционный анализ (например, для выявления связи между показателями интоксикации и уровнем содержания фтора или свинца в крови, моче и кости или же связей между самими функциональными показателями состояния организма крыс). Матрица попарных линейных корреляций позволяет установить наличие линейной зависимости признаков [19]. Мерой связи служит коэффициент корреляции, значение ко-

Sulfatonic®

торого меняется от 0 до 1. Если абсолютная величина коэффициента корреляции достаточно близка к 1, то можно делать вывод о наличии корреляционной связи между признаками, низкие величины говорят об ее отсутствии. Проверка гипотезы осуществлялась с помощью ^критерия Стьюдента.

В трех исследованиях на примере свинцового или фтористого отравления применялся математический метод пошагового дискриминантного анализа, целью которого являлось дискриминирование (распознавание) состояний организма по комплексу признаков интоксикации при сравнении групп «контроль», «свинец (или фтор) без протекторов» и «свинец (или фтор) + протектор». На первом шаге анализа [19] выявлялся признак, вносящий наибольший вклад в различие между группами (т.е. проводился однофакторный дисперсионный анализ), и вырабатывалось классификационное правило; на втором и последующих - проводился анализ остальных признаков интоксикаций и уровень их значимости. В результате такой процедуры составлялись шкалы информативности, включающие: а) специфические признаки интоксикации; б) интегральные показатели; в) их объединенный набор. После ранжирования показателей по информативности выполнялся стандартный линейный дискриминантный анализ [19], в результате которого для каждой пары групп (контроль, либо одно токсическое воздействие, либо оно же в сочетании с тем или иным биопротектором) и каждого из трех, указанных выше, наборов показателей были получены: 1 - дискриминантная функция; 2 - расстояние Махаланобиса; 3 - проценты правильного распознавания имеющихся векторов (показателей) наблюдения.

Расстояние Махаланобиса (\¥), использованное на примере профилактики свинцовой интоксикации с помощью глутамината натрия, кальция, пектина или их комбинации, применялось в данной работе как мера удаленности групп друг от друга по совокупности показателей (векторов). Если все вектора одной группы достаточно далеки от векторов другой группы, то можно найти

Sulfatonic®

такую линейную дискриминатную функцию (гиперплоскость), которая разделит векторы разных групп, а далее определить, сколько из

имеющихся в наличии векторов попадет в «свою» область. Число правильно расположенных векторов определяет качество распознавания.

Все математические разработки в данной работе проводились при участии доцента кафедры математики инженерно-педагогической академии (г. Екатеринбург) кандидата биологических наук Л.К. Конышевой.

Р е з ю м е .

В главе приводятся изучаемые токсические факторы и способы моделирования интоксикаций, дается обоснование выбора используемых биопрофилактических средств, а также методов изучения функционального состояния организма подопытных животных и оценки влияния глутамината натрия и сапарала на цитотоксическое действие малорастворимых пылей. Показаны критерии формирования групп для проведения контролируемых испытаний биопротекторов на контингентах взрослого и детского населения.

В целом, принятый комплексный многоплановый подход для решения поставленных в исследовании задач обеспечивает достаточную точность, информативность проводимых экспериментов и позволяет обосновать теоретические закономерности и принципы биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями.

3. ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОВЫШЕНИЯ СОПРОТИВЛЯЕМОСТИ ОРГАНИЗМА НА ТОКСИКОДИНАМИКУ И ТОКСИКОКИНЕТИКУ НЕКОТОРЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ТОКСИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

В главе 1 нами указывалось на значение неспецифического подхода к биологической профилактике промышленных и экологически обусловленных

Sulfatonic®

интоксикаций, основанного на повышении защитной реактивности организма с помощью ряда безвредных препаратов, относящихся к числу естественных физиологически активных метаболитов и адаптогенов. Глутамино- вая кислота и ее соль глутаминат натрия, а также растительный адаптоген из семейства аралиевых - сапарал, оказывающие благоприятное влияние на окислительно-восстановительный и биоэнергетический обмен (тесно связанные с уровнем общей защитной реактивности организма к вредным факторам), а также другие звенья клеточного метаболизма, заслуживают среди вышеназванных безвредных средств специального изучения. Теоретические предпосылки и практические соображения в пользу глутамината и сапарала приводятся в главах 1 и 2.

В данной главе рассматриваются результаты нескольких серий экспе-риментов по испытанию защитной эффективности глутамината натрия и са-парала при профилактическом (а в ряде случаев и лечебном) применении как средств, повышающих резистентность организма к токсическому действию свинца, фтора, мышьяка, хрома и марганца.

3.1. Свинцовая интоксикация

3.1.1. Оценка эффективности глутамината натрия

Используемая во всех экспериментах данной серии опытов модель субхронической свинцовой интоксикации, создаваемая путем внутрибрю-шинного введения крысам ацетата свинца в дозах 0,04 или 0,05 $ЛД_{50}$ по 5 раз в неделю на протяжении от 4 до 6 недель, давала адекватную клиническую картину токсического действия свинца на организм. При этом у животных отмечались статистически значимые сдвиги как специфических показателей сатурнизма (снижение содержания гемоглобина, эритроцитов и увеличение уровня ретикулоцитов в крови, дельта-аминолевулиновой кислоты и копро-порфирина в моче), так и характерные интегральные проявления интоксикации (снижение массы тела крыс, повышение величины СПП, гипопротеине- мия, снижение активности СДГ лимфоцитов и изменение активности АсТ в сыворотке

Sulfatonic®

крови), свидетельствующие о наличии достаточно выраженной свинцовой интоксикации (таблицы 1-2 и 23-27 Приложения).

Исследование профилактической эффективности глутамината натрия (ГН) на фоне затравки, проведенное в двух повторностях, показало, что его введение способствует коррекции большинства показателей состояния: организма. Примерно из 20 интегральных и специфических показателей, оценивавших тяжесть интоксикации, ни по одному не отмечалось ухудшение в связи с приемом ГН, в то время как по многим из них наблюдалось улучшение либо как тенденция, либо как статистически значимое различие (таблица 3.1 и таблицы 1-2 Приложения). Например, в одном из таких экспериментов (таблица 3.2), где представлена разность средних значений основных показателей токсического действия свинца до и после месячной затравки, полученных во 2-й повторности эксперимента) суточная экскреция 8-АЛК с мочой, оставшаяся в контрольной группе практически на исходном уровне (сдвиг + 0,44±0,20 мкмоля), увеличилась за период затравки свинцом на 10,40±0,67 мкмолей у крыс, пивших воду, и только на 8,30±0,80 мкмолей - у пивших раствор ГН ($P < 0,05$); суточная экскреция копропорфирина дала увеличение, соответственно, на 0,70±1,0, 41,2±6,3 и 17,6±3,1 нмолей ($P < 0,01$); количество ретикулоцитов, в контроле слегка снизившееся (-8,40±3,80 на 1000 эритроцитов), повысилось под влиянием свинца, соответственно, на 154,50±13,50 и на 94,70±8,04 ($P < 0,001$). Снижение активности сукцинатдегидрогеназы

Sulfatonic®

Таблица 3.1
Некоторые показатели состояния организма крыс ($x \pm 8_x$), подвергавшихся субхронической затравке ацетатом свинца в дозе 0,05 $ЛД_{50}$ в течение 4 недель в сочетании с приемом глутамината натрия
(1-я повторность опытов)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	Свинец+вода	Свинец + ГН
Масса тела исходная, г	196,7 ±3,42	211,7 ± 2,18	198,3 ±2,48
Масса тела в конце опыта, г	215,0 ±2,80	194,2 ±7,16	200,0 ±4,67
СПП, сек.	7,2 ± 1,25	13,9± 1,71*	7,0 ± 0,85**
Гемоглобин в крови, г/л	147,1 ±4,27	70,6 ± 6,0*	90,4 ±7,2*»
Эритроциты в крови, 10^{12}/л	8,1 ±0,13	5,9 ±0,14*	7,3 ±0,12**
Ретикулоциты, %о	38,5 ±4,35	315,8 ±34,03*	251,0 ± 33,55*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	80,8 ±0,88	62,1 ±4,60*	69,7 ± 1,62*
Альбумин/глобулиновый индекс	0,72 ± 0,029	0,42 ± 0,048*	0,48 ± 0,04*
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ ч л	1,57 ±0,084	1,97 ±0,044*	1,71 ±0,078*
Коэффициент де Ритиса	1,75 ±0,16	2,65 ± 0,39*	2,15 ±0,070*
Активность СДГ, число гранул в 50 лимфоцитах	443,7 ±29,7	285,3 ± 14,8*	377,0 ±40,2*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	167,9 ±23,06	2680,3 ± 1090,6*	1831,2 ± 210,5*
5-АЛК в моче, мкмоль/л	12,9 ± 1,04	610,2 ±125,1*	639,8 ± 89,4*

Примечание: в данной и последующей таблицах :

* - отличие статистически значимо в сравнении с группой «контроль» при $P < 0.05$;

• - отличие статистически значимо между группами «свинец» и «свинец+ биопротектор»» (ГН или сапарал, пектин, кальций или их комплекс) при $P < 0,05$

Sulfatonic®

Таблица 3.2
Разность средних значений некоторых показателей интоксикации организма крыс, получавших ацетат свинца в дозе 0.05 $ЛД_{50}$ в течение 4 недель, в начале и конце опыта (2-я повторность опытов)

Показатели	Разность средних значений группы		
	Контроль	Свинец	Свинец + ГН
Гемоглобин, г/л	+2,5 ± 4,20	-55,0 ± 3,60	-47,2 ± 4,60
12 Эритроциты, 10 /л	+1,49 ±0,28	-0,74 ± 0,21	-0,36 ± 0,26
Ретикулоциты, ‰	-8,4 ± 3,80	+ 154,5 ± 13,50	+94,7 ± 8,04*
Активность СДГ, число гранул в 50 лимфоцитах	-53,9 ± 19,7	-110,8 ± 19,3	-65,1 ± 20,0
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	+0,7 ± 1,0	+41,2 ± 6,30	+17,6 + 3,10*
8-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	+0,44 ± 0,2	+10,4 ± 0,67	+8,3 ± 0,80*

лимфоцитов под влиянием свинца за тот же период у крыс, пивших раствор ГН, практически не отличалось от аналогичного сдвига в контрольной группе (соответственно, на 65,10+20,0 и 53,90±19,70 гранул в 50 клетках), в то время как у крыс, пивших воду, отличие от этого сдвига было статистически значимым (снижение на 110,80+19,30, $P < 0,05$).

Кроме того, введение глутамината натрия приводило к существенному снижению содержания свинца в крови крыс данной группы (2,20+0,38 против 5,02+0,71 у животных, не получавших препарата и 0,3+0,1 мкг/мл в группе интактного контроля, $P < 0,01$). На содержание свинца в моче глутамината натрия влияния не оказывал (таблица 2 Приложения). По-видимому, защита печени от токсического повреждения свинцом, которую обусловливает глутаминат, судя по некоторой нормализации показателей белкового обмена, активности ферментов АлТ, АсТ, коэффициента де Ритиса, способствовала усиленному выведению свинца с желчью через кишечник.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов показали, что в целом профилактическое введение глутамината натрия в питье крысам приводило к значительному ослаблению токсических эффектов свинца. При этом

Sulfatonic®

наиболее существенный корригирующий эффект был зарегистрирован по тем показателям, состояние которых, по данным литературы, в наибольшей мере поддается стимулирующему влиянию глутаминовой кислоты [64].

Так, механизм протекторного действия глутамината на пластический обмен, благодаря которому в данном эксперименте не наблюдалось потери массы тела у крыс, употреблявших его на фоне затравки, по-видимому, может включать ее положительное влияние на азотистый обмен, биосинтез белка и углеводов.

Глутаминовая кислота относится к числу возбуждающих медиаторов нервной деятельности, с чем, возможно, связано ее регулирующее влияние на состояние нервной системы, обнаруженное нами в ходе эксперимента. Известно, что в патогенезе сатурнизма важная роль отводится действию свинца на нервную систему (см. Главу 1). В связи с этим, нельзя не отметить и другой немаловажный момент в действии глутаминовой кислоты, а именно то, что она рассматривается как биохимический предшественник ГАМК (у- аминомасляной кислоты), относящейся к тормозящим медиаторам центральной нервной системы (роль возбуждающего медиатора принадлежит глутаминовой кислоте) [427, 704]. Это свойство может быть полезным для специфического воздействия на течение интоксикаций, при которых нарушаются обмен данного медиатора и процессы нейтромедиации. В частности, показано, что в опытах in vitro на синаптосомах мозга крыс свинец ингибирует захват ГАМК и влияет на его освобождение из синаптосом. Установлено также [61], что свинец в хронических и подострых опытах оказывает выраженное ингибирующее действие на активность СДГ в сером веществе больших полушарий головного мозга и в мозжечке, что не может не сказаться на уровне окислительно-восстановительного обмена в нервных клетках, а также на состоянии процессов возбуждения и торможения. В наших экспериментах со свинцом глутаминовая кислота в той или иной мере улучшала функциональное состояние центральной нервной системы (например, в той или иной мере коррекция таких показателей как уровень СПП, «норковый рефлекс», длительность засыпания под гексеналом).

Sulfatonic®

Одним из свойств глутамината является его способность оказывать стимулирующее влияние на гемопоэз и синтез гемоглобина, что связывают с улучшением дыхательной функции крови и поступления кислорода в ткани, а также активацией других регуляторов кроветворения. Являясь важным партнером процессов переаминирования, глутаминовая кислота влияет также на активность аминотрансфераз, в связи с чем наблюдается значительная коррекция активности АсТ .

Кроме того, у животных, получавших в питье глутаминат на фоне затравки свинцом, регистрировалось увеличение активности сукцинатдегидро- геназы СДГ), которая относится к тиоловым ферментам. Как известно, одним из ключевых первичных механизмов токсического действия свинца является его взаимодействие с сульфгидрильными группами таких ферментов, что лишает их каталитической активности. Подавление сукцинатного окисления может блокировать реакции цикла трикарбоновых кислот. Возможно, в данном случае имеет место определенная коррекция глутаминовой кислотой одного из наиболее уязвимых и начальных звеньев энергетического обмена. Предполагается, что глутаминовая кислота способствует активации центрального звена внутриклеточной энергетики: увеличению окисления янтарной кислоты и активности СДГ, что приводит к усилению энергопродукции дыхательной цепи митохондрий, т.е. к синтезу АТФ, которая является важнейшим фактором стабилизации клеточных мембран [40, 64, 177, 180].

С этой точки зрения, механизм защиты глутамината при свинцовой интоксикации может быть связан с ее влиянием на токсикодинамические процессы. Вместе с тем, вторичным результатом защиты организма от действия свинца является благоприятный сдвиг его токсикокинетики, что приводит к снижению концентрации свинца в крови.

В целом, результаты данной серии исследований показали, что использование глутамината натрия для профилактики сатурнизма приводит к улучшению общего состояния организма, нормализации ряда биохимических по-

Sulfatonic®

казателей и снижению уровня свинца в крови. Это прямым образом указывает на повышение устойчивости организма к токсическому действию свинца под влиянием глутамината натрия.

3.1.2. Оценка эффективности экспериментальных бальнеопроцедур (сероводородные ванны)

В первичных механизмах токсического действия свинца (а также и ряда других токсичных металлов - кадмия, меди и др.), а также мышьяка важную роль играет их избирательная способность вступать в химическое взаимодействие с сульфгидрильными или тиоловыми группами (-БН) различных макромолекул организма [123, 291, 434].

В связи с этим широкое применение в комплексном лечении и профилактике отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка нашли различные донаторы тиоловых групп (БАЛ, сукцимер, унитиол и др.), к числу которых могут быть причислены сероводород (H_28) и гидросульфидные ионы (Ш"), являющиеся биологически активными веществами сероводородных (сульфидных) ванн и различных минеральных вод. Обоснование их применения и механизм действия приводятся в главе 2.

Как видно из рис. 3.1 и 3.2, а также таблицы 3 Приложения, внутрижелудочное введение ацетата свинца в течение 6 недель приводило к развитию характерных признаков сатурнизма, описанных в других экспериментах при воздействии свинца. Выраженность их была значительно меньше в связи с использованием более «мягкой» модели интоксикации, но при этом статистически значимой в сравнении с интактным контролем по большинству из наблюдаемых отклонений (показатель СПП, содержание гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, эозинофилов в крови, общего белка и МДА, 8Н- групп в сыворотке крови, активность СДГ в лимфоцитах, уровень ко- пропорфирина и 8-АЛК в моче) или имело характер выраженной тенденции к изменению

Sulfatonic®

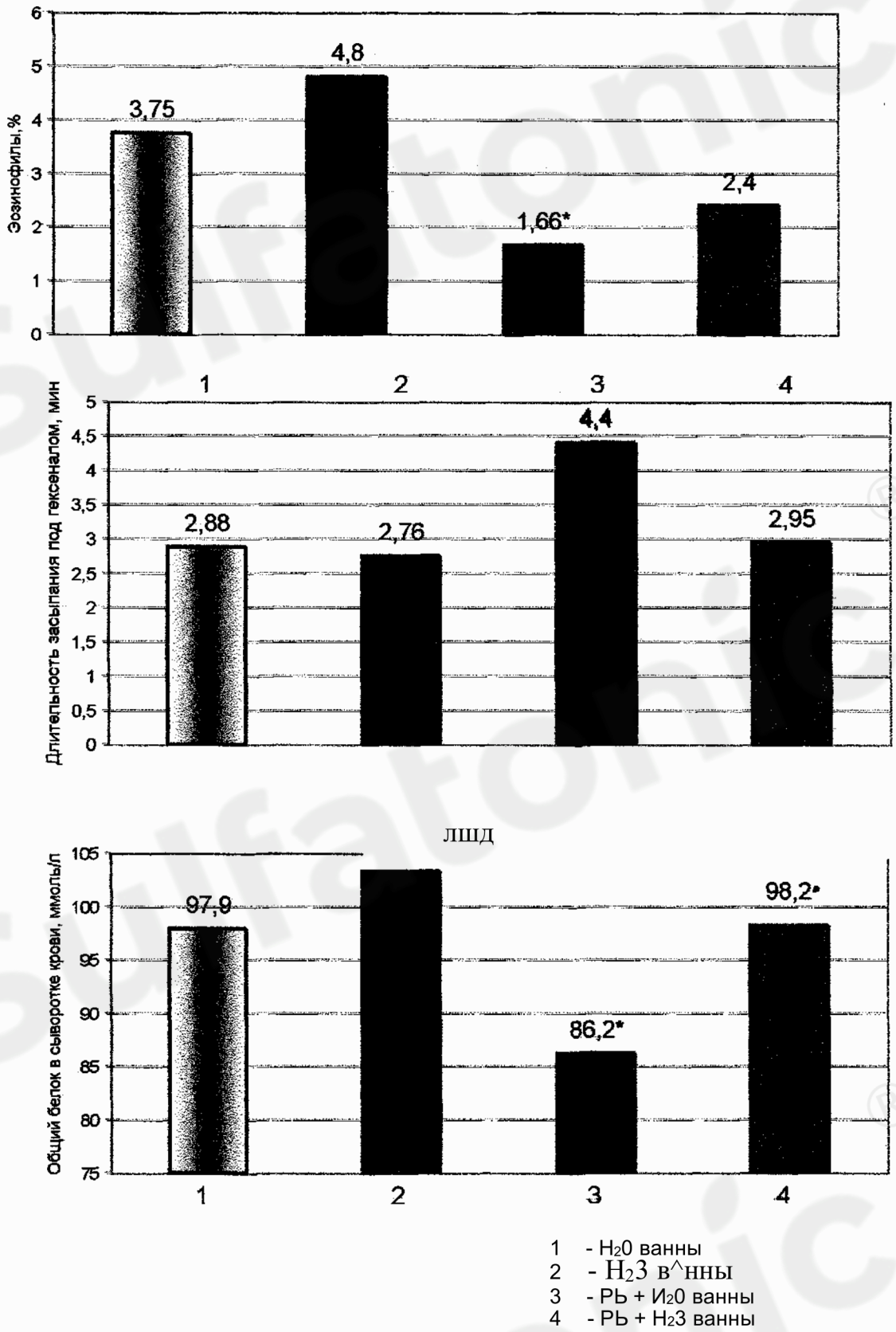
(показатель «норковый рефлекс», длительность засыпания под гексеналом, содержание восстановленного глутатиона в гемолизате крови).

Из той же таблицы 3 Приложения и рис. 3.1-3.2. следует, что проведение бальнеотерапии оказало наиболее благоприятное влияние на состояние биохимических показателей, характеризующих специфические эффекты ток-сического действия свинца. Наиболее значительная разница между группами крыс, получавших только свинец и его же в сочетании с сероводородными ваннами, обнаруживалась по содержанию общего белка и 8Н-групп в сыворотке крови. Параллельно с этим отмечалось повышение активности СДГ лимфоцитов крови, относящейся к одному из «сульфгидрильных» ферментов, т.е. ферментов, активность которых тормозится при блокировании 8Н- групп. Хотя различия между группами «свинец + водные ванны» и «свинец + $H_2$8-ванны» по большинству показателей недостаточно значимы статистически, однако практически все они направлены в сторону нормализации под влиянием сероводорода сдвигов, вызванных свинцом, что не может быть случайным и позволяет рассматривать в качестве результата бальнеотерапии даже те различия, которые в отдельности не значимы.

Можно думать, что нормализация показателей прямым образом связана с введением экзогенного $H_2$8, способствующего включению 8Н-групп в цепь биохимических превращений. Вместе с тем, повышение 8Н-групп в сыворотке крови, наблюдаемое при действии сероводородных ванн только на крыс, получавших свинец, вероятно, происходит за счет освобождения 8Н- групп тиоловых ферментов от «блокады» свинцом.

Представляет интерес также некоторое нормализующее влияние серо-водородных ванн на содержание МДА, являющегося конечным продуктом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Известно, что интенсивность реакций ПОЛ носит волнообразный характер и зависит от наличия в тканях раз-

Sulfatonic®

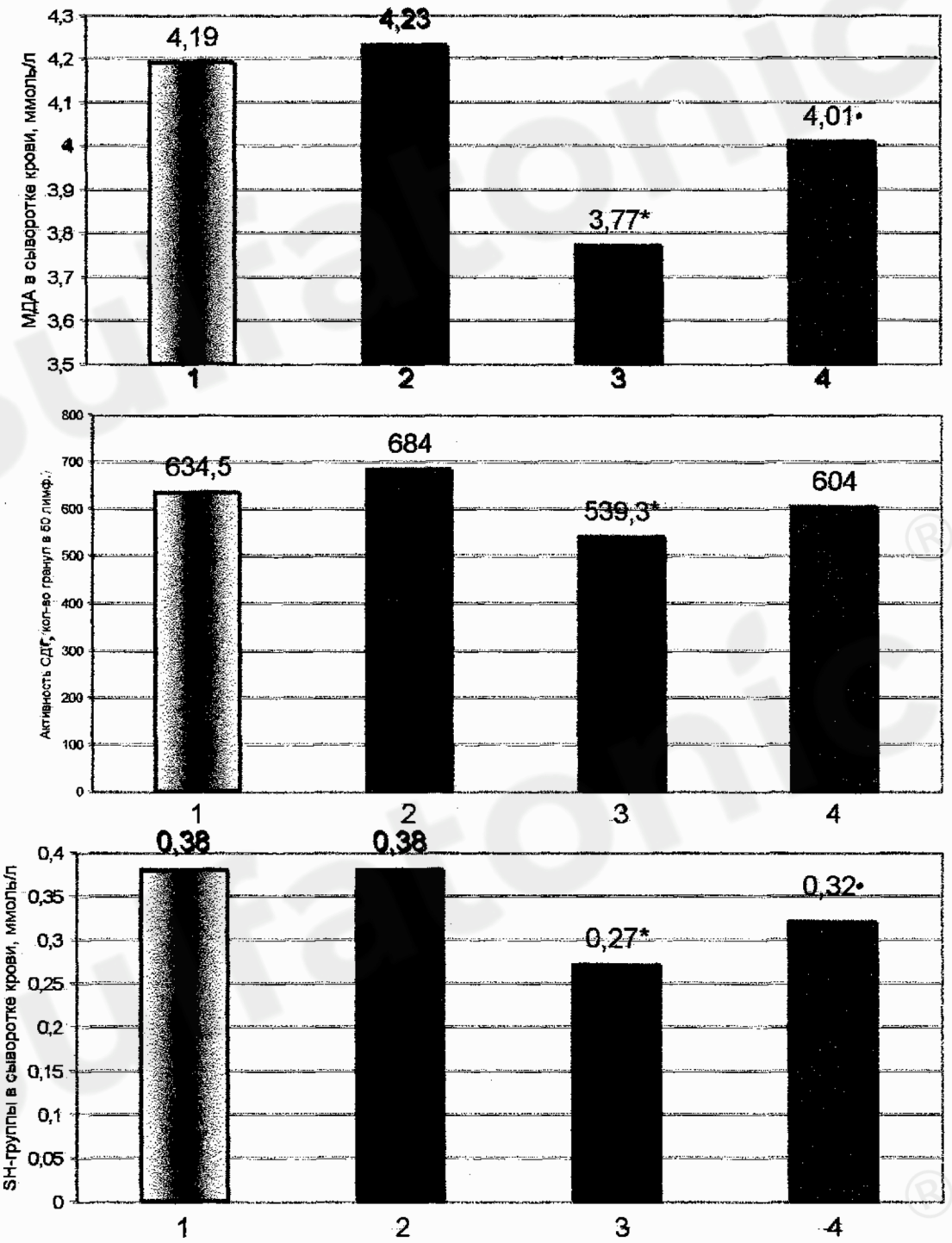


1 - H_20 ванны
2 - H_23 в^нны
3 - РЬ + $И_20$ ванны
4 - РЬ + H_23 ванны

* - отличие статистически значимо в сравнении с группой «H_20 ванны» (р^0,05)
• - отличие статистически значимо в сравнении с группой «РЬ + H_23 ванны» (р<0,05)

Рис. 3.1. Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся воздействию НгЭ ванн на фоне затравки ацетатом свинца

Sulfatonic®



1 - H_20 ванны
2 - $H_2Э$ ванны
3 - РЬ + H_20 ванны
4 - РЬ + H_2в ванны

* - отличие статистически значимо в сравнении с группой «H_20 ванны» ($p<0,05$)
• - отличие статистически значимо в сравнении с группой «РЬ + H_23 ванны» ($p<0,05$)

Рис. 3.2. Некоторые показатели состоянияорганизма крыс, подвергавшихся воздействию Нгв ванн на фоне затравки ацетатом свинца

личных биоантиоксидантов - токоферолов, убихинонов, каротиноидов, и, в том числе, серосодержащих соединений, способных связывать радикалы перекиси и

Sulfatonic®

ингибировать ферментные системы ПОЛ [318]. Повышение антиокислительной активности (АОА) ферментативной системы крови наблюдается при применении различных минеральных ванн, в том числе, сульфидных [318].

Косвенным показателем улучшения состояния гипофиз-адреналовой системы под влиянием ванн явилось повышение числа эозинофилов в крови почти в полтора раза в сравнении с животными, получавшими только свинец. Сообщения об активации синтеза глюко- и минералокортикоидов под воздействием $H_2$8-ванн также имеются в литературе [169, 294]. .

Содержание копропорфирина в моче, относящееся к специфическим показателям действия свинца на организм, под влиянием ванн несколько снижалось - на 14.2%, хотя и оставалось статистически значимо высоким в сравнении с контролем. Вероятно, экзогенные 8Н-группы несколько снижали ингибирование активности гемсинтетазы (контролирующей порфирино- вый обмен), активность которой обусловлена наличием в ее активных центрах свободных 8Н-групп. Вместе с тем, на состояние красной крови сероводородные ванны корригирующего влияния не оказали.

Нельзя не отметить, что показатели состояния организма крыс, получавших только сероводородные ванны, практически не отличались от таковых в интактном контроле. Исключение составляет лишь показатель СПП, указывающий на преобладание процессов торможения в центральной нервной системе.

В целом, результаты эксперимента свидетельствуют о некотором ослаблении под влиянием сероводородных ванн развития патологических сдвигов в процессах метаболизма, развивающихся под воздействием свинца. Наиболее вероятной причиной этого, является поступление в организм экзогенного сероводорода, являющегося ресурсом свободных БН-групп, необходимых для нормального функционирования важнейших энзимов и белков. Косвенным образом указывает на это некоторое повышение содержания общего белка и активности СДГ у крыс, получавших только сероводородные ванны.

Sulfatonic®

Полученные данные позволяют рекомендовать включение сероводородных ванн в комплекс средств биологической профилактики и патогенетической терапии не резко выраженных форм хронической свинцовой интоксикации, связанной с профессиональной или экологически обусловленной экспозицией, естественно, при отсутствии индивидуальной непереносимости и клинических противопоказаний, к которым относятся заболевания легких с явлениями дыхательной недостаточности и наклонности к бронхос- пазмам, ИБС IV класса, гипертония II Б стадии и выше, хронические заболевания печени и мочевыводящих путей, особенно после обострения.

Умеренный, но, несомненно положительный эффект, полученный в данном исследовании, делает вероятной биопрофилактическую и терапевтическую эффективность сероводородных ванн также при действии других тиоловых ядов, к числу которых, как уже подчёркивалось выше, относятся все тяжёлые токсичные металлы, а также и металлоид мышьяк. Неслучайно именно против острой токсичности мышьяка (в составе люизита) и был разработан в 40-х годах XX века первый тиоловый антидот (БАЛ). Однако предположение о благоприятном эффекте сероводорода при транскутанном воздействии должно быть подтверждено специальными экспериментами на модели мышьяковой интоксикации.

3.2. Фтористая интоксикация

Рассмотренная в Главах 1 и 2, ключевая роль глутамината в протекании многих метаболических реакций (в том числе, обеспечивающих энергообмен), а также эффективность его в качестве средства, подавляющего ци- тотоксичность диоксида кремния, субхроническую токсичность свинца и, наконец, острую токсичность фторида натрия, обосновывали интерес к этому активному метаболиту как к средству, возможно препятствующему развитию хронической фтористой интоксикации. В наших более ранних исследованиях была обоснована целесообразность использования глутаминовой кислоты (в частности, ее

Sulfatonic®

кальциевой соли) и адаптогена сапарала в качестве фармакологических средств неспецифического характера, повышающих эффективность периодических разобщений с «фтористой» средой для профилактики выраженных форм профессионального флюороза [90].

Воздействию фтора и его соединений подвергаются не только рабочие промышленных предприятий по производству алюминия, криолита, суперфосфата и т.д. Образующиеся вокруг указанных предприятий техногенные фтористые зоны создают угрозу токсической экспозиции населения - ингаляционной и пероральной, в основном, с пищей. Кроме того, существуют естественные геохимический провинции с повышенным содержанием фтора в питьевой воде подземных водоисточников (см. Главу 1).

В связи с этим, в данном разделе глутаминат натрия и адаптоген сапа- рал рассматриваются в качестве возможных протекторов, повышающих резистентность организма к токсическому действию фтора и его соединений.

Глутаминат натрия. Эта гипотеза подтверждается результатами экспериментов на крысах, которых на протяжении 8 недель помещали на 4 часа ежедневно (кроме выходных дней) в затравочную камеру при средней концентрации фтористого водорода, равной 3,52±0,39 мг/м^3 , либо подвергали на протяжении 6 недель ежедневному (кроме выходных) внутрибрюшинному введению раствора фторида натрия в дозе 20 мг/кг.

В ингаляционных экспериментах 1,5% раствор глутамината натрия (ГН), дававшийся половине подопытных крыс в питье вместо воды, испытывал ся в двух вариантах применения:

(а) на протяжении всего периода фтористой экспозиции;

(б) на протяжении 4 недель после завершения ингаляций, когда у экспонированных животных уже имелись проявления экспериментального флюороза (пятнистость зубной эмали, признаки функциональных нарушений ЦНС, гипогликемия, ослабление детоксицирующей функции печени).

Sulfatonic®

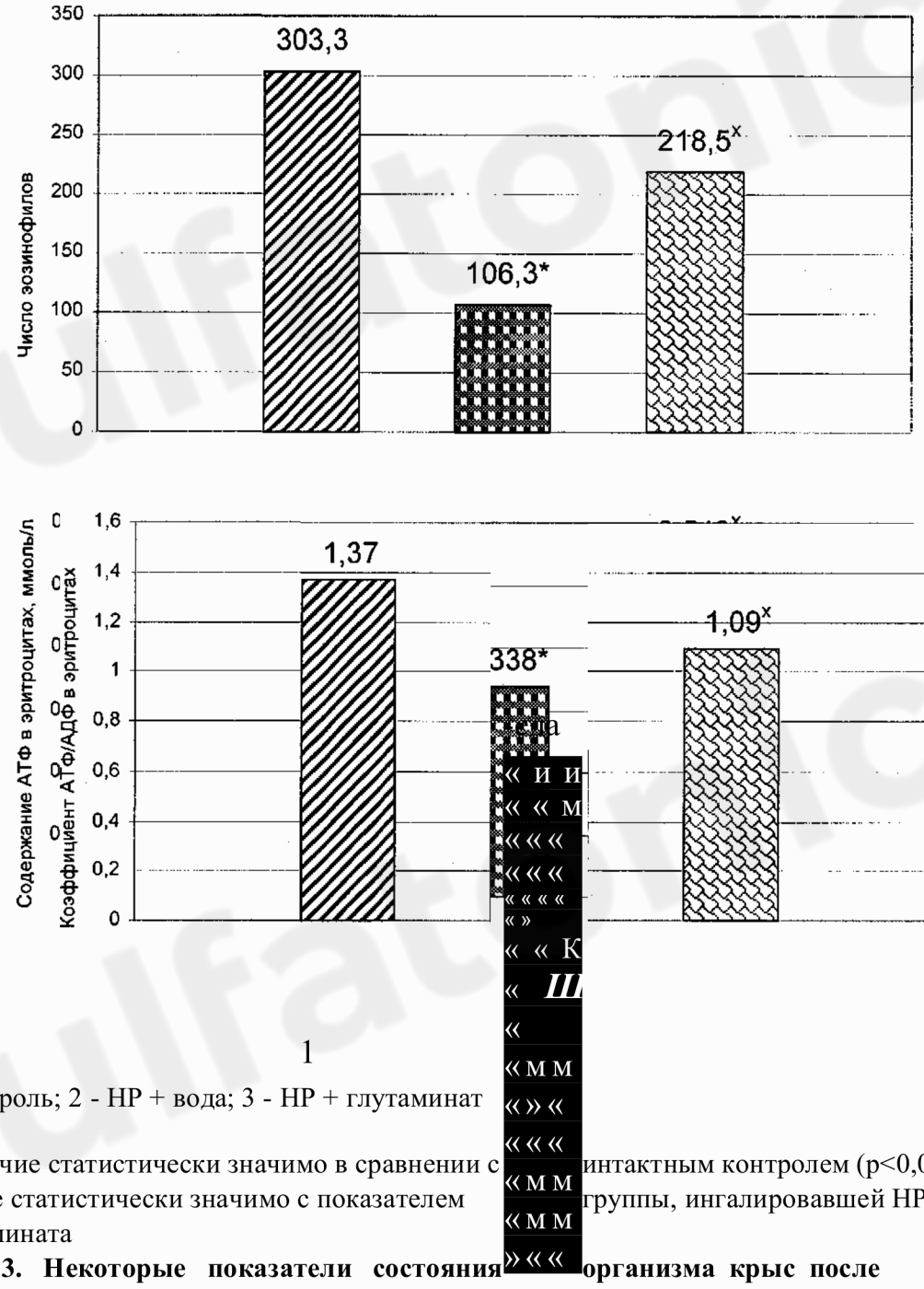
При внутрибрюшинной затравке была сопоставлена профилактическая эффективность 1,5% и 0,5% растворов ГН, дававшихся в питье на протяжении всего периода инъекций фторида натрия.

У крыс, ингалировавших НБ в указанных условиях, развивались начальные проявления экспериментального флюороза. Так, уже после первых 3-х недель (рис. 3.3 и таблица 4 Приложения) отмечалось наличие флюороза зубов 1 -й степени, значительное снижение содержания эозинофилов в крови (106,3±25,25, против 303,3±34,92 ед. в контроле, $P < 0,01$), а также содержания аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах крови (0,34±0,039 против 0,55±0,049 ммоль/л в контроле, $P < 0,01$) с увеличением доли АМФ и АДФ. При этом происходило закономерное падение коэффициента, определяющего соотношение АТФ/АДФ. Суточная экскреция фтора с мочой увеличивалась в 18 раз (519,0±54,9 мкг против 27,1 ±3,1 мкг в контроле).

Позднее, вплоть до конца периода затравки (8 недель) интоксикация усиливалась (таблица 5 Приложения): повреждение эмали зубов достигало 2-й и 3-й степени; укорачивалось время засыпания под гексеналом (соответственно, 1,72±0,21 мин. и 2,77±0,27 мин.), что может расцениваться как признак усиления тормозных процессов в ЦНС; еще более снижалось отношение АТФ/АДФ и увеличивался уровень энергетического заряда эритроцитов; нарастала почечная экскреция фтора (в 30 раз выше, чем в контроле) и было повышено содержание фтора в кости (4,56±0,14 мг/г сухой ткани против 1,04±0,09 в контроле.). Остальные показатели состояния организма статистически значимо не изменялись (таблица 5 Приложения).

Гистопатологические изменения обнаруживались в легких, печени, почках и надпочечниках. Так, патоморфологические исследования выявляли

Sulfatonic®



1 - контроль; 2 - НР + вода; 3 - НР + глутаминат

* - отличие статистически значимо в сравнении с интактным контролем ($p<0,05$) x - отличие статистически значимо с показателем группы, ингалировавшей НР без глута- мината

Рис. 3.3. Некоторые показатели состояния организма крыс после 3 недель ингаляции НР на фоне потребления в питье воды или 1,5% раствора глу- тамината натрия

Sulfatonic®

в легких очаговое утолщение мажальвеолярных перегородок за счет развития инфильтративно-пролиферативной реакции, деформацию бронхов, в эпителии которых наблюдалось значительное увеличение количества бокаловидных клеток, а также наличие плотных лимфогистиоцитарных муфт вокруг сосудов и отдельных бронхо- и бронхиолоэктазов. В почках регистрировались дистрофические процессы в извитых канальцах, атрофия отдельных клубочков с наличием в них фибринозного выпота, пролиферация клеток базальной мембраны. В надпочечниках имело место неравномерное утолщение клубочковой зоны, извилистость капсулы с западением ее в клу- бочковую зону и развитие склероза. В печени обнаруживались отдельные мелкие очаги вакуолизированных клеток, а также незначительная лимфо- гистиоцитарная инфильтрация около сосудов и в перипортальной ткани.

Как видно из рис.3.3 и таблицы 5 Приложения, профилактическое действие ГН проявилось частичной или полной нормализацией тех показате-лей, по которым к 3-недельному сроку экспозиции у крыс, не получавших ГН, имелось статистически значимое отличие от интактного контроля.

Результаты дальнейшего исследования показателей состояния организма животных после 8 недель применения препарата на фоне ингаляции $Ш^{7}$ (таблица 6 Приложения) свидетельствовали о том, что у них сохранялась тенденция к нормализации энергетического обмена, что проявилось в усилении синтеза АДФ и АТФ и статистически значимом увеличении суммы адениловых кислот, а также тенденции к улучшению некоторых показателей состояния нервной системы (длительность засыпания под гексеналом) и функции печени.

Как следует из результатов патоморфологического исследования, про-филактический прием глутамината натрия приводил в легких к снижению гиперплазии лимфоидного аппарата, количества бокаловидных клеток в эпи-телии бронхов, отсутствию слущенного эпителия в просвете мелких бронхов. В почках обнаруживалось меньшее количество канальцев с дистрофическими

Sulfatonic®

изменениями, но в клубочках по-прежнему отмечалось расширение их капсулы и наличие фрагментации. В печени наблюдалось также отсутствие мелких очагов вакуолизированных клеток и очень незначительная клеточная инфильтрация около сосудов и в перипортальной ткани. В надпочечниках, однако, существенных благоприятных изменений не выявилось.

Особый интерес представляют межгрупповые различия по токсикокинетическим показателям (таблица 5 Приложения): содержание фтора в кости у крыс, получавших раствор ГН, было не 4,56±0,14 мг/г сухой ткани, а только 3,57±0,09 мг/г ($P < 0,05$), суточная экскреция с мочой - соответственно, 815,3±133,4 мкг и 659,3±91,4 мкг. Можно предположить, что защита глутаминатом почек и печени от токсического повреждения (подтвержденная морфологическими данными) способствовала сохранению на высоком уровне экскреторной функции обоих органов (т.е. выведению фтора и с калом, и с мочой) и, тем самым, сниженной задержке фтора в центральном кинетическом пуле - крови, а вторично - и в той кинетической «ловушке», которой для этого элемента является скелет. Результатом этого снижения концентрации фтора в крови и могло быть то, что концентрация его в моче (а, следовательно, и его экскреция за сутки) в конечном счете оказалась сниженной, чему могло способствовать также усиление экскреции с калом. На этом примере вновь можно отметить взаимообусловленность токсикодинамических и токсикокинетических механизмов защитного действия глутамината. Связанное с благоприятным токсикодинамическим эффектом уменьшение задержки фтора, в свою очередь, не может не способствовать ослаблению его токсического действия на клетки и органы-мишени.

Таким образом, профилактическое воздействие ГН приводит в эксперименте к существенному сохранению макроэргических фосфатов, вероятно, нормализует функцию оси гипофиз-надпочечники (судя по числу эозинофи-

Sulfatonic®

лов в крови), ослабляет вызываемые фтором микроструктурные нарушения во внутренних органах и уменьшает задержку фтора в организме.

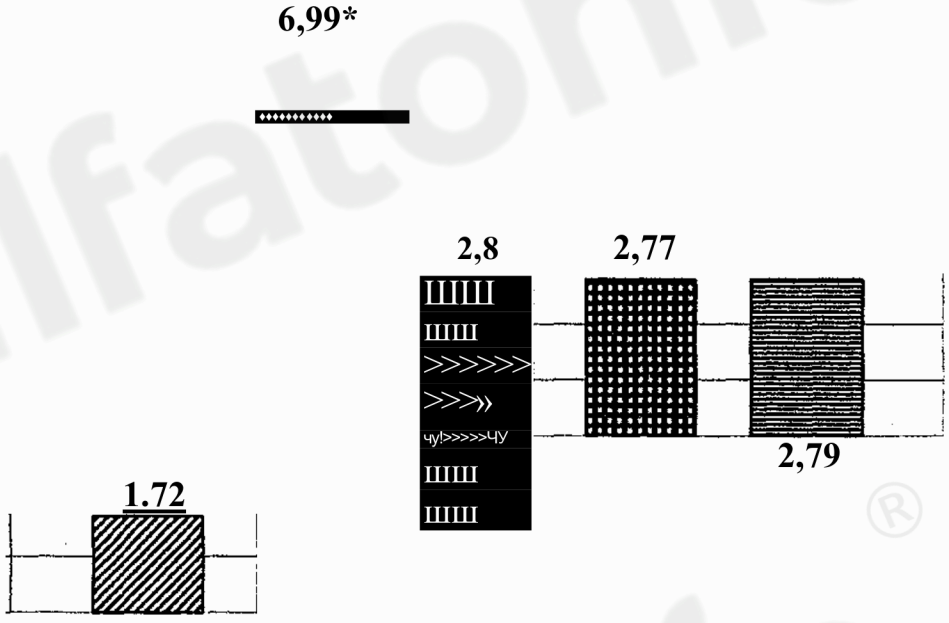
Как следует из литературы [76], механизм корригирующего эффекта глутаминовой кислоты тесно связан с одним из звеньев токсического действия фтора, который вызывает щавелевоуксусное ингибирование сукцинатдегидрогеназы и снижает таким образом использование янтарной кислоты в качестве энергетического ресурса. Глутаминовая кислота снимает ЩУК торможение и обеспечивает, тем самым, переключение метаболизма на свободное окисление янтарной кислоты, являющейся мощным источником макроэргов.

В том случае, если ГН давался крысам не в течение, а после экспозиционного периода, содержание фтора в скелете, достигшее к концу этого периода указанного выше уровня (4,56±0,14 мг/г) снизилось за последующие 4 недели до 3,68±0,107 мг ($P < 0,05$), в то время как у пивших воду - только до 4,08±0,154 мг (снижение статистически не значимо по сравнению с исходным уровнем и значимо менее выражено, чем при питье раствора ГН). При этом суточная экскреция фтора с мочой, резко упавшая после прекращения экспозиции в обеих группах, была все же несколько более высокой у крыс, пивших раствор ГН (рис.3.4, таблица 6 приложения). Это свидетельствует о том, что способность почек к элиминации фтора под влиянием глутамината была повышена. Однако расчет показывает, что в результате одного только этого повышения наблюдавшаяся дополнительная потеря фтора скелетом не могла быть обеспечена. Поэтому остается предположить, что в результате лечебного применения глутамината, как и в результате профилактического использования, наиболее существенно усиливалась экскреция фтора с калом. Более благоприятной в целом была и постэкспозиционная динамика токсикодинамических показателей (рис. 3.4, таблица 6 Приложения). Следует учесть при этом, что некоторые постэкспозиционные сдвиги в затравляв- шихся группах произошли с тем же знаком, что и в контроле, что затрудняет их

Sulfatonic®

трактовку (содержание эозинофилов, длительность гексеналового сна). Существенным оказалось только влияние ГН на динамику показателя «дли-

Sulfatonic®



12A. 89 -27ГГ -27ГГ

4 5

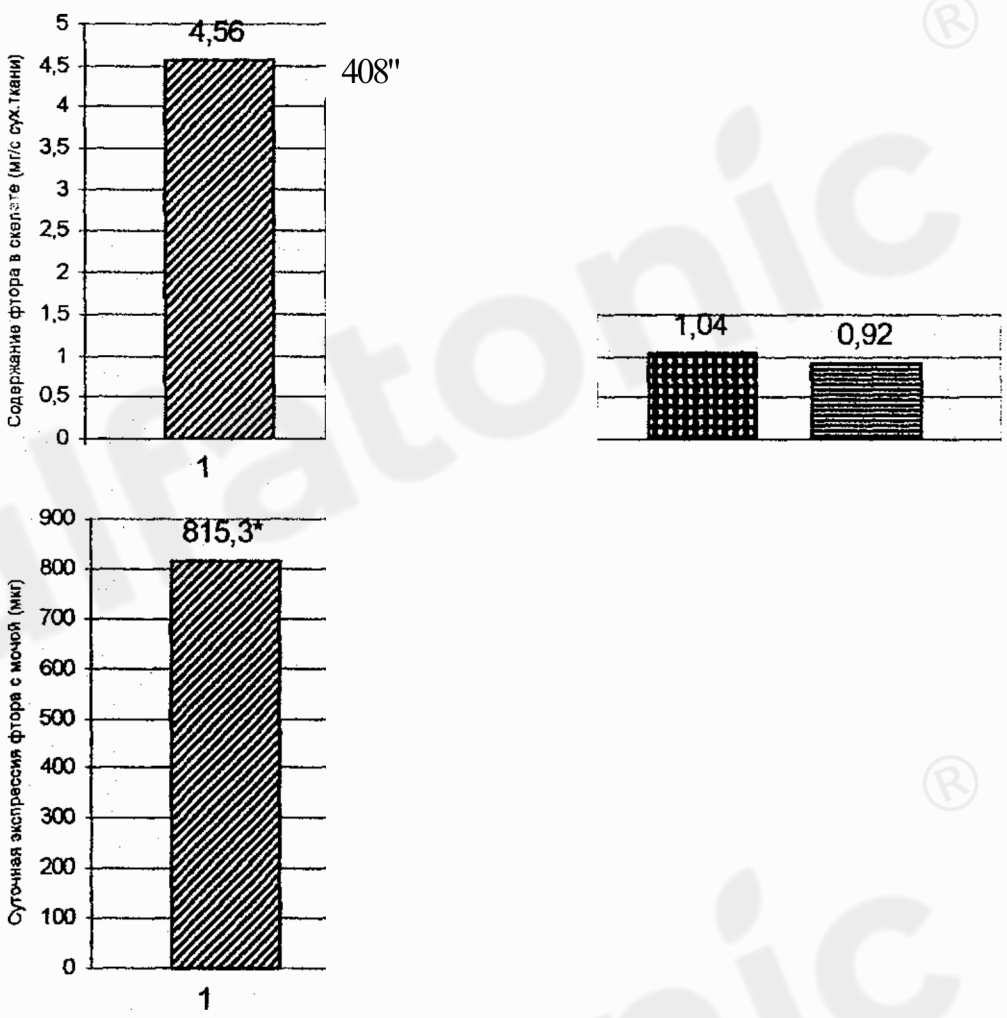
1 - перед началом лечения
2 - без лечения 4 нед.
3 - С лечением 4 нед.
4 - контроль исходный

Sulfatonic®

5 - контроль через 4 нед.

- отличие статистически значимо в сравнении с контролем (p<0,05)

Рис. 3.4. Некоторые показатели состояния организма крыс до и после лечения глутаминатом натрия



Sulfatonic®

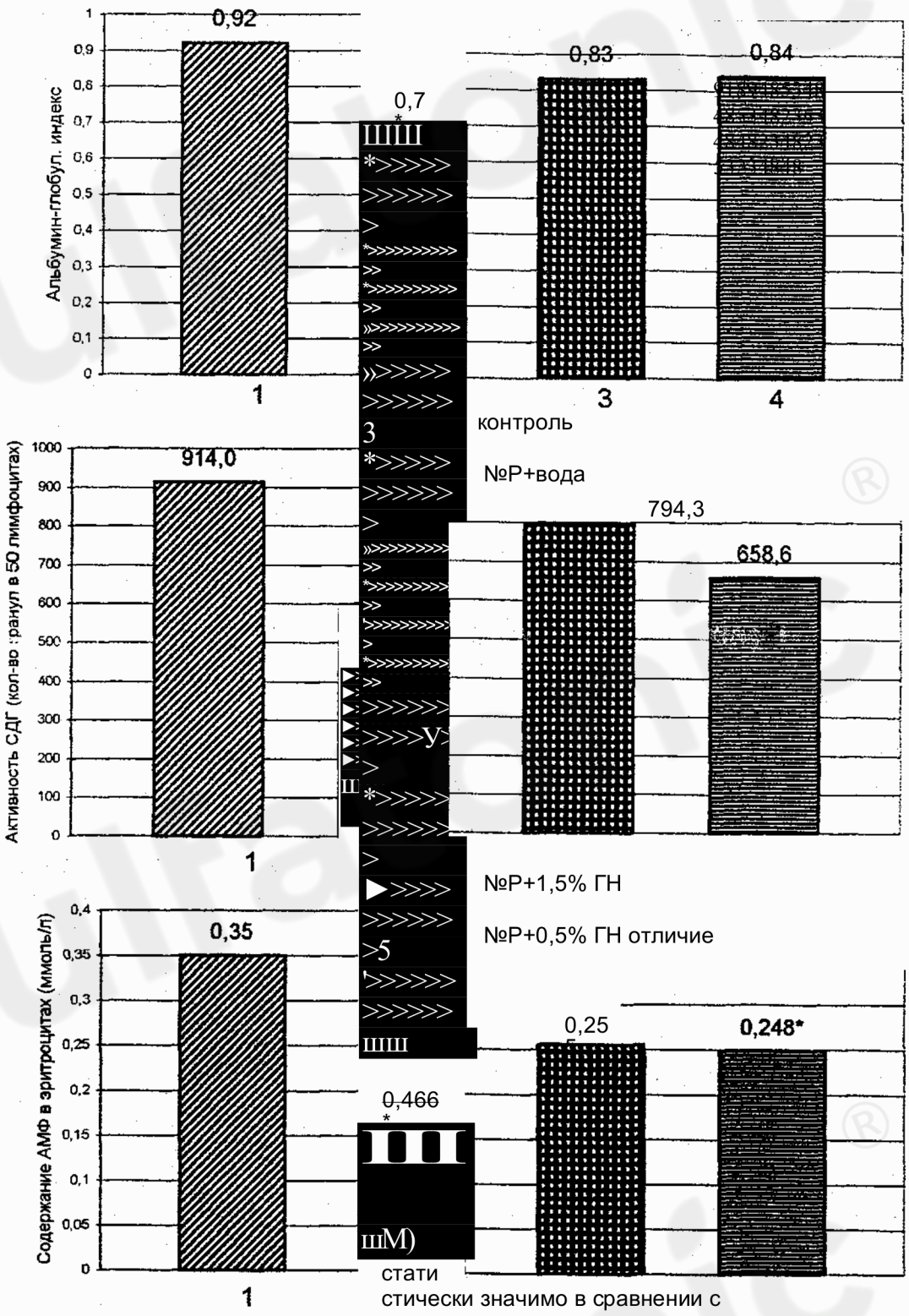
тельность засыпания под гексеналом», который в контроле был стабилен. Если к концу затравочного периода этот показатель был значительно ниже, чем в контроле, свидетельствуя о сдвиге корковых процессов в сторону торможения, то спустя 4 недели у нелеченых крыс этот сдвиг сменился еще более резким противоположным. За это же время у крыс, получавших лечение, данный тест нормализовался. В целом, принимая во внимание функциональные эффекты, ускорение выведения фтора из организма, а также отмечаемое положительное влияние глутамината на структуру органов, можно считать, что динамика восстановительного периода у леченых крыс является более благоприятной.

В эксперименте с фторидом натрия было найдено, что профилактическое введение глутамината натрия (в питье) в концентрациях 1,5% и 0,5% практически в равной мере ослабляло токсические эффекты фтора. Показатели, иллюстрирующие этот эффект, представлены на рисунке 3.5 и в таблице 7 Приложения.

С учетом измеренного потребления питья крысами и при пересчете получаемой ими дозы ГН на человека на базе межвидовых различий основного обмена и потребности в белке, 0,5%-ная концентрация ГН эквивалентна дозировке для людей порядка 1,5-2,0 г в день. Наш опыт показывает, что такая доза легко может быть введена в пищу в составе вкусовых приправ без каких-либо признаков даже преходящего побочного действия.

Завершая рассмотрение экспериментальных данных, относящихся к оценке противофлюорозного эффекта ГН, необходимо отметить, что они в целом подтвердили результаты экспериментов, проведенных ранее в рамках кандидатской диссертации автора, которые были посвящены испытанию эффективности глутамината кальция в качестве неспецифического средства, повышающего эффективность периодических разобщений с фтористой экспозицией [90]. В рассматриваемом ниже хроническом ингаляционном эксперименте ставилась задача испытания профилактической эффективности

Sulfatonic®



1 -

2 -

3 -

4 -

Рис. 3.5. Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся 6-недельной затравке фторидом натрия (№Я) в сочетании с 1,5% или 0,5% раствором глутаиината натрия (ГН).

Sulfatonic®

глутамината кальция, потребляемого в виде питья на фоне длительной затравки.

Наряду с этим, в поисковую задачу данного исследования входило обоснование возможности использования некоторых математических методов, в частности, корреляционного анализа и математической теории распознавания образов для оценки состояния организма при корригирующем воздействии биопрофилактических средств.

Крысы подвергались ингаляционной затравке фтористым водородом в концентрации 3,73±0,57 мг/м по 5 раз в неделю (5 часов в день) на протяжении 4 или 18 недель; часть животных получала в питье 1,5%-ный раствор глутамината кальция, другая часть - обычную воду.

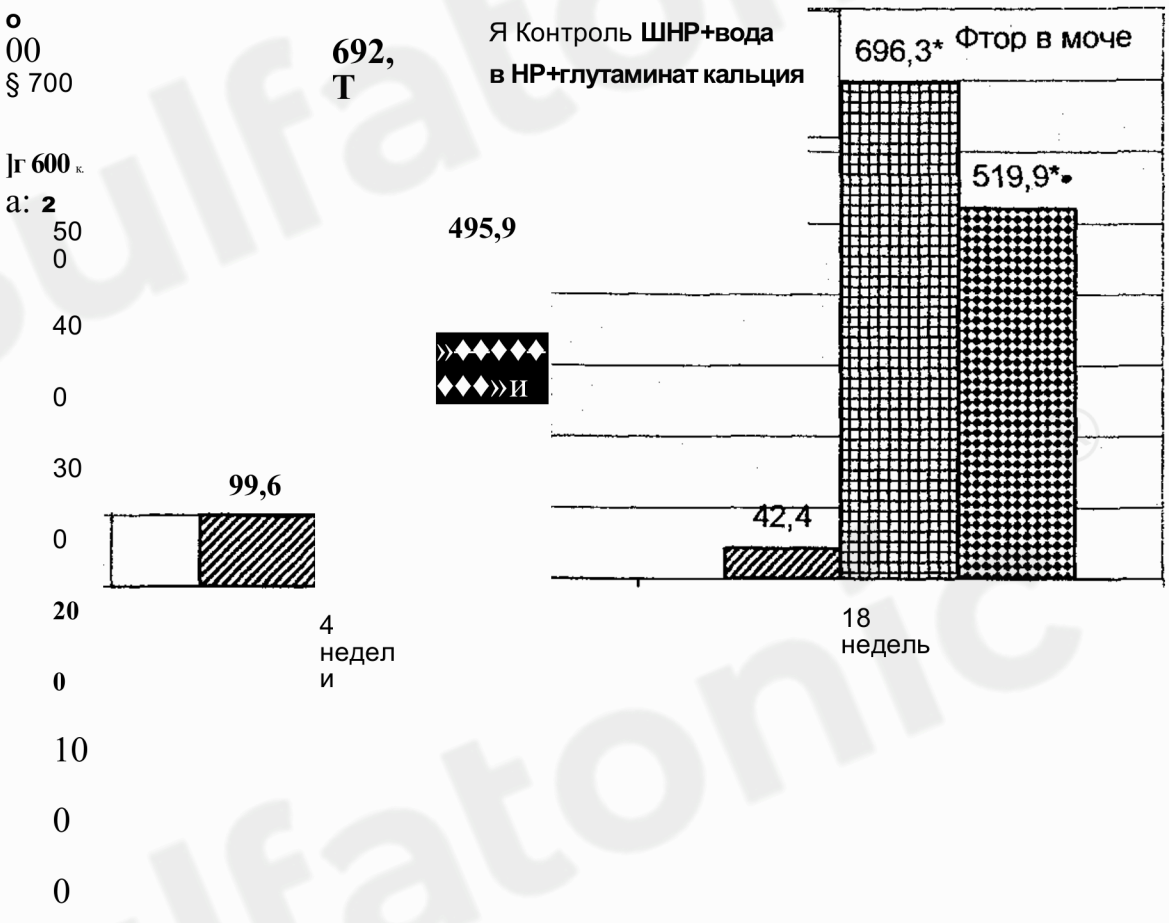
Анализ результатов эксперимента показал, что при сопоставлении среднегрупповых показателей подопытных и контрольных животных подтверждается высокая кумулятивная способность фтора и политропность его действия.

Наиболее существенным эффектом протекторного действия глутамината кальция в ранний срок было снижение задержки фтора в скелете (3,72±0,18 мг/г сухой ткани против 4,49±0,23 у пивших воду, $P < 0,05$) при столь же значимо сниженной суточной экскреции с мочой (соответственно 495,9±39,6 и 692,2±55,9 мкг; $P < 0,05$). Положительный токсикокинетиче- ский эффект сохранялся и у крыс, которые затравлялись $Ш^7$ на протяжении 18 недель (рис. 3.6). В этот же срок наблюдалось положительное влияние глутамината кальция на некоторые токсикодинамические показатели (таблицы 8-9 Приложения), которое, однако, не было статистически значимым.

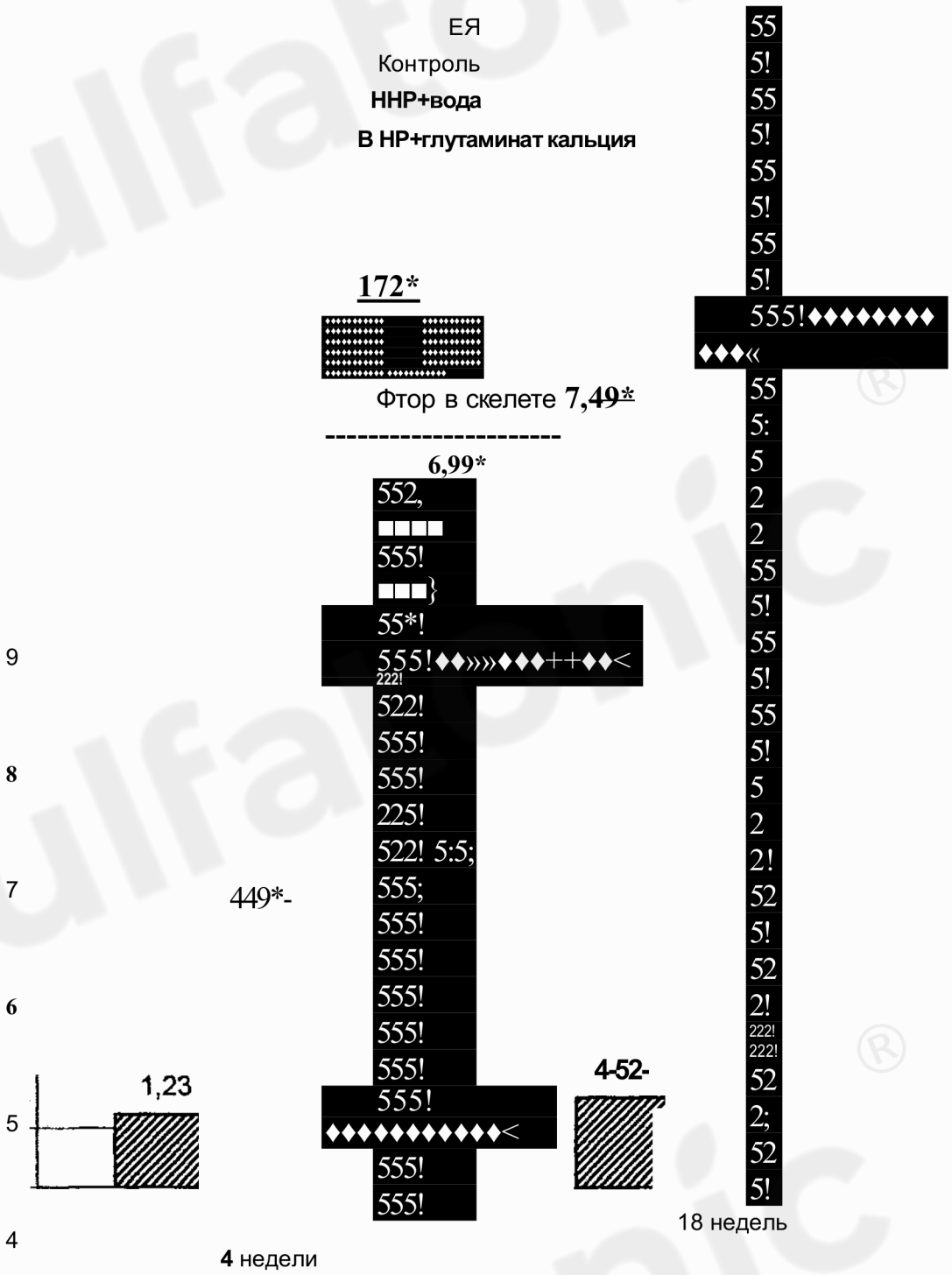
Sulfatonic®

Развитие интоксикации уже в начальной стадии сопровождается резким изменением корреляционных зависимостей между показателями состояния организма. При этом происходит как исчезновение большинства тех

Sulfatonic®


о
00
§ 700
]г 600 к
а: 2
50
0
40
0
30
0
20
0
10
0
0
692,
Т
99,6
4
недел
и
Я Контроль ШНР+вода
в НР+глутаминат кальция
495,9
»◆◆◆◆◆
◆◆◆»и
696,3* Фтор в моче
519,9*
42,4
18
недель

Sulfatonic®


ЕЯ
Контроль
ННР+вода
В НР+глутаминат кальция
172*
Фтор в скелете 7,49*
6,99*
449*-
1,23
4-52-
4 недели
18 недель
' - отличие статически значимо в сравнении с контролем » - отличие статистически значимо с НР-ингаляцией (p<0,05)

Sulfatonic®

Рис. 3.6. Содержание фтора в моче и скелете крыс, подвергавшихся 18-недельной затравке № в сочетании с приемом глутамината кальция

Sulfatonic®

корреляционных связей между показателями, которые наблюдаются в норме, так и появление некоторых новых, не присущих контролю, связей. Такого рода изменения появляются уже на ранней стадии интоксикации (4 недели), в то время как по среднегрупповым значениям в этот срок значимо отклоняются только три признака (таблица 8 Приложения). Продолжение затравки до 18 недель приводит к значительным изменениям в количестве коррелирующих признаков, свойственных контролю и предыдущей стадии. При этом в группе крыс, подвергавшихся тому же самому токсическому воздействию, но под защитой глутамината кальция, к концу 18-недельного затравочного периода сохранялось больше корреляционных связей, присущих контролю (таблицы 10-12 Приложения). Об этом же свидетельствует и анализ корреляций между показателями состояния организма и содержанием фтора в костной ткани.

Как следует из таблицы 3.3, применение глутамината кальция на фоне хронической ингаляционной затравки фтористым водородом ведет к потере ряда патологических корреляционных связей, приближая с этой точки зрения группу «$Ш^7$ + ГК 4 нед.» к контрольной. Исчезает связь между количеством глобулинов или уровнем альбумин-глобулинового индекса и содержанием фтора в биосубстратах. Значимая отрицательная корреляция остается лишь между количеством общего белка и альбуминов и содержанием фтора в суточной моче животных. Сохраняется также положительная корреляция между АлТ и содержанием яда в суточной моче.

Применение препарата при длительной (18 недель) затравке ведет к появлению корреляции между показателями энергетического обмена (АДФ, величина энергетического заряда) и концентрацией фтора в костной ткани, что можно, вероятно, рассматривать как проявление адаптационно-компенсаторной реакции организма, стимулированной применением глутамината кальция.

Sulfatonic®

Исчезновение под влиянием интоксикации тех корреляционных связей между показателями, которые наблюдаются в норме, можно рассматривать, очевидно, как общее нарушение физиологического гомеостаза, характерное для всякого токсического процесса. Важно лишь подчеркнуть, что с помощью корреляционного анализа это нарушение, а также эффективность его коррекции с помощью глутамината кальция обнаруживалось уже на той ранней стадии хронической интоксикации, на которой лишь единичные показатели выявляют значимое отличие от контроля.

Что же касается появления новых корреляционных связей, то оно может быть гипотетически объяснено тремя различными механизмами. Во- первых, речь может идти о проявлении нового гомеостаза, отражающего адаптацию организма к токсическому воздействию. Фазовый характер этого состояния, присущий вообще явлениям адаптации, проявляется в том, что новые связи, появившиеся в период нарастания фтористой нагрузки организма, вновь исчезли после достижения фтористого равновесия. Во-вторых, речь может идти о патогенетических связях, определяемых механизмами конкретного патогенетического процесса. Например, как показано нами ранее, нарушение показателей аденилового обмена в эритроцитах при хронической фтористой интоксикации соответствует аналогичным нарушениям во внутренних органах, в том числе, в печени [90]. В свою очередь, нарушение обмена макроэргов в гепатоците должно привести к разносторонним нарушениям функций этого организма. Таким путем можно объяснить появление корреляции между показателями аденилового обмена, с одной стороны, и показателями функции печени, наблюдавшиеся в разные сроки эксперимента, с другой. В третьих, речь может идти о корреляции двух признаков, не связанных между собой токсикодинамически, но коррелирующих каждый с показателями фтористой нагрузки (примеры этого были рассмотрены выше).

Sulfatonic®

Пошаговый дискриминантный анализ, использованный нами для определения информативности признаков и выработки классификационного правила, показал, что подавляющее большинство векторов (т.е. снятых показателей состояния организма) в группе крыс, получавших глутаминат кальция в течение 4-х недель затравки может быть отнесено к состоянию нормы. Этот результат можно рассматривать как дополнительно свидетельствующий о высокой эффективности используемого профилактического средства в начале затравки. Результат классификации для группы «Ш[7] + ГК 18 нед.» можно рассматривать как ослабление положительного влияния глутамината кальция при продолжительном контакте с фтором.

В дальнейших экспериментах мы перешли на испытание глутамината натрия (ГН), принимая во внимание, главным образом, возможность его практического использования в качестве вкусовой добавки к пище. Эксперименты с ГН дали даже более существенные результаты в отношении торможения развития фтористой интоксикации, что свидетельствует об определяющей роли не катиона в составе соли, а кислотного остатка глутаминовой кислоты. Даже благоприятное влияние на задержку фтора в кости явно не зависело от того, входил ли в состав этой соли кальций или натрий.

Сапарал. Как уже упоминалось в Главе 1, различные препараты растений семейства аралиевых (женьшень, элеутерококк, аралия маньчжурская и др.), давно знакомые восточной медицине, широко рекомендуются и современной медицинской наукой в качестве средств, улучшающих различные стороны метаболизма и повышающих эффективность биологических защитных механизмов по типу СНПС. В связи с этим, мы попытались выявить возможность использования таких препаратов и в качестве средств неспецифической биологической профилактики некоторых хронических интоксикаций. С этой целью испытывался отечественный препарат «сапарал», изготовляемый из корней аралии маньчжурской.

Sulfatonic®

В описанном выше 8-недельном ингаляционном эксперименте параллельно с группами, данные которых представлены на рис. 3.7 и таблицах 4-5 Приложения, наблюдались также группы крыс, которые на фоне затравки фтористым водородом получали внутрижелудочно сапарал в дозировке 20 мг/кг, а в питье - либо обычную воду, либо 1,5% раствор ГН в комбинации с сапаралом в той же дозе. Показано, что сам по себе сапарал дал в целом ту же степень защиты, что и ГН, но комбинированная биологическая профилактика не оказалась более эффективной, чем изолированное применение каждого из этих средств. То же самое может быть сказано и о влиянии сапарала на накопление фтора в скелете, которое снизилось до 3,53±0,21 мг/г сухой ткани при изолированном действии этого препарата и до 3,72±0,26 - при его сочетании с ГН, а под влиянием только ГН - до 3,57±0,09 (при затравке без биопротекторов - 4,56±0,14; $P < 0,05$). Суточную экскрецию фтора с мочой сапарал снизил до 466,2±89,0 мкг против 815,3±133,4 мкг без биопротектора ($P < 0,05$), то есть еще существеннее, чем ГН (659,3±91,4), но эффект сочетания двух средств не отличался от эффекта одного ГН (694,4±146,86 мкг).

На рис. 3.8 и таблице 6 Приложения рассмотрены данные по группам крыс, которые после 8 недель ингаляционной затравки (проходившей без протекторов) получали глутаминат натрия или сапарал, а также комбинацию, либо не подвергались лечению в течение 4-х недель постэкспозиционного периода. Как видно из этих данных, наиболее однотипным и существенным результатом изолированного или совместного применения препаратов оказалось ускоренное освобождение организма от задержавшегося в скелете фтора. При этом экскреция фтора с мочой была не только не снижена по сравнению с нелеченной группой (что должно было произойти в связи с меньшим содержанием фтора в организме у леченных крыс), но напротив во всех трех леченных группах наблюдалась тенденция к ее повышению. Это свидетель-

Sulfatonic®

ствует о том, что способность почек к элиминации фтора под влиянием испытываемых лечебных средств была повышена.

Таблица 3.3

Коэффициенты корреляции меяеду уровнями содержания фтора в моче и костной ткани и функциональными показателями состояния организма белых крыс

Показатели	Группы / сроки		
	Контроль	4 недели	
		Ингаляция Ш[7]	НГ+глутаминат кальция
	Показатели	Показатели	Показатели
Концентрация фтора в моче, мг/л	Содержание фтора в суточной моче 0,962*	Содержание альбуминов -0,552*	Содержание Альбуминов -0,394°
	Диурез -0,504*	Содержание общего белка -0,488*	
	Концентрация Б в костной ткани 0,535*	АГИ -0,540*	
	Содержание альбуминов -0,425°		
Содержание фтора в суточной моче, мкг/	Содержание альбуминов -0,416*	Активность АлТ 0,863 [0]	Активность АлТ -0,334°
	Концентрация Б в костной ткани 0,613*		Содержание об щего белка -0,591*
			Содержание альбуминов 0,606*
			АГИ -0,429°
Концентрация фтора в костной ткани, мг/г сух.ткани		Содерж. глобул. -0,469*	Содержание АДФ -0,383°
		Содержание АДФ -0,474*	Содержание общего белка -0,630*
		Содержание общего белка -0,426[0]	
		Длительн.гек- сенал.сна -0,400°	Содержание Альбуминов -0,409[0]

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 3.3

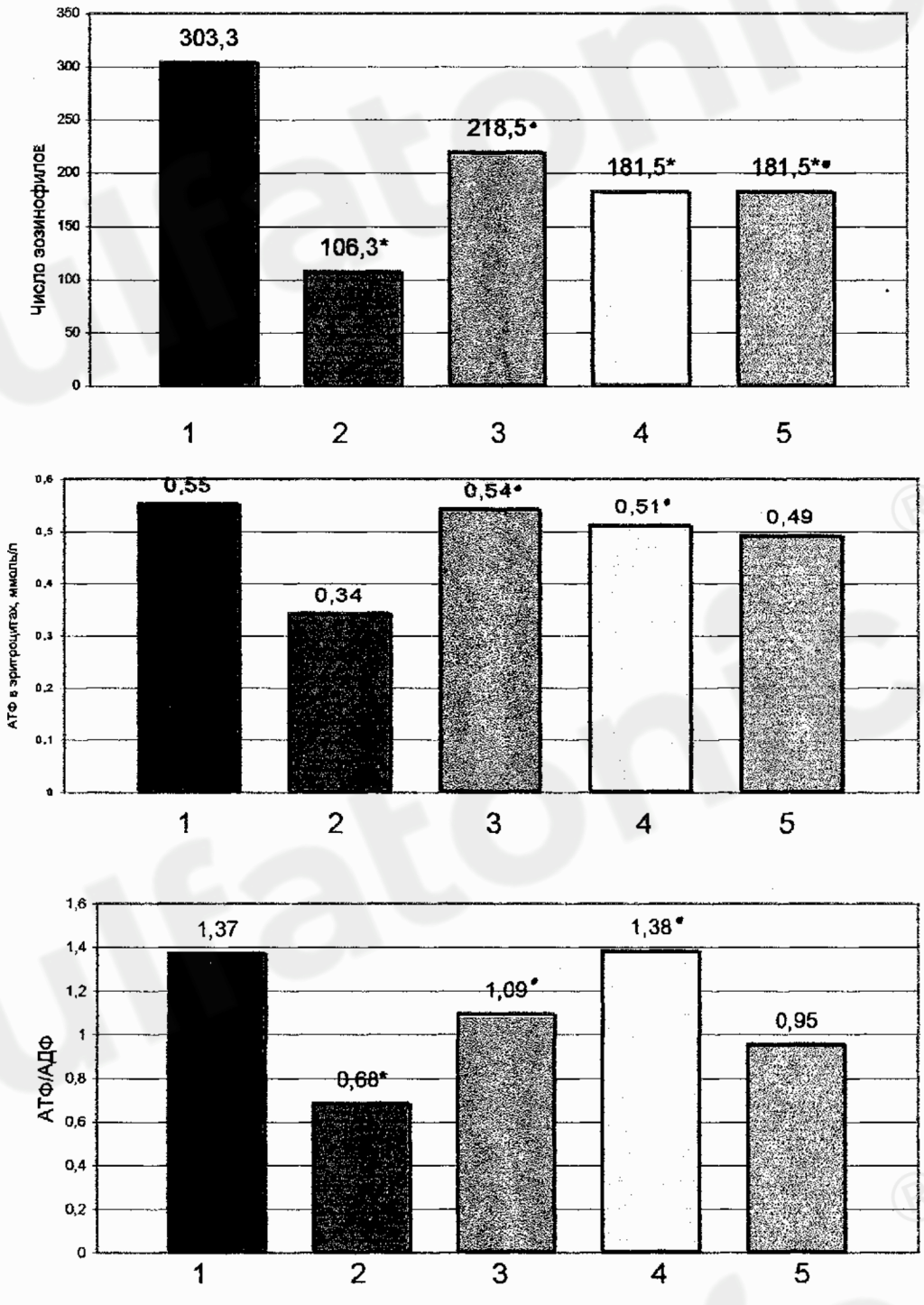
Показатели	Группы / сроки	
	18 недель	
	Ингаляция НГ	НГ + глутаминат кальция
	Показатели	Показатели
Концентрация фтора в моче, мг/л	Содержание Альбуминов -0,391°	Содержание Б в сут. моче 0,639*
	Коэффициент деРитиса 0,387°	Диурез -0,702*
	Содержание Б в сут.моче 0,670*	
Содержание фтора в суточной моче, мкг	Диурез 0.666*	
	Содержание Глобулинов 0,393 °	
Концентрация фтора в костной ткани, мг/г сух.ткани		Содержание АДФ -0,467*
		Величина энергич. заряда эритроцитов 0,524*
		Длительность засып. под гексеналом 0,391°

Примечание : • -

* . уровень значимости коэффициента P < 0,01; уровень значимости коэффициента 0,01 < P < 0,05; уровень значимости

o коэффициента 0,05 < P < 0,1

Sulfatonic®



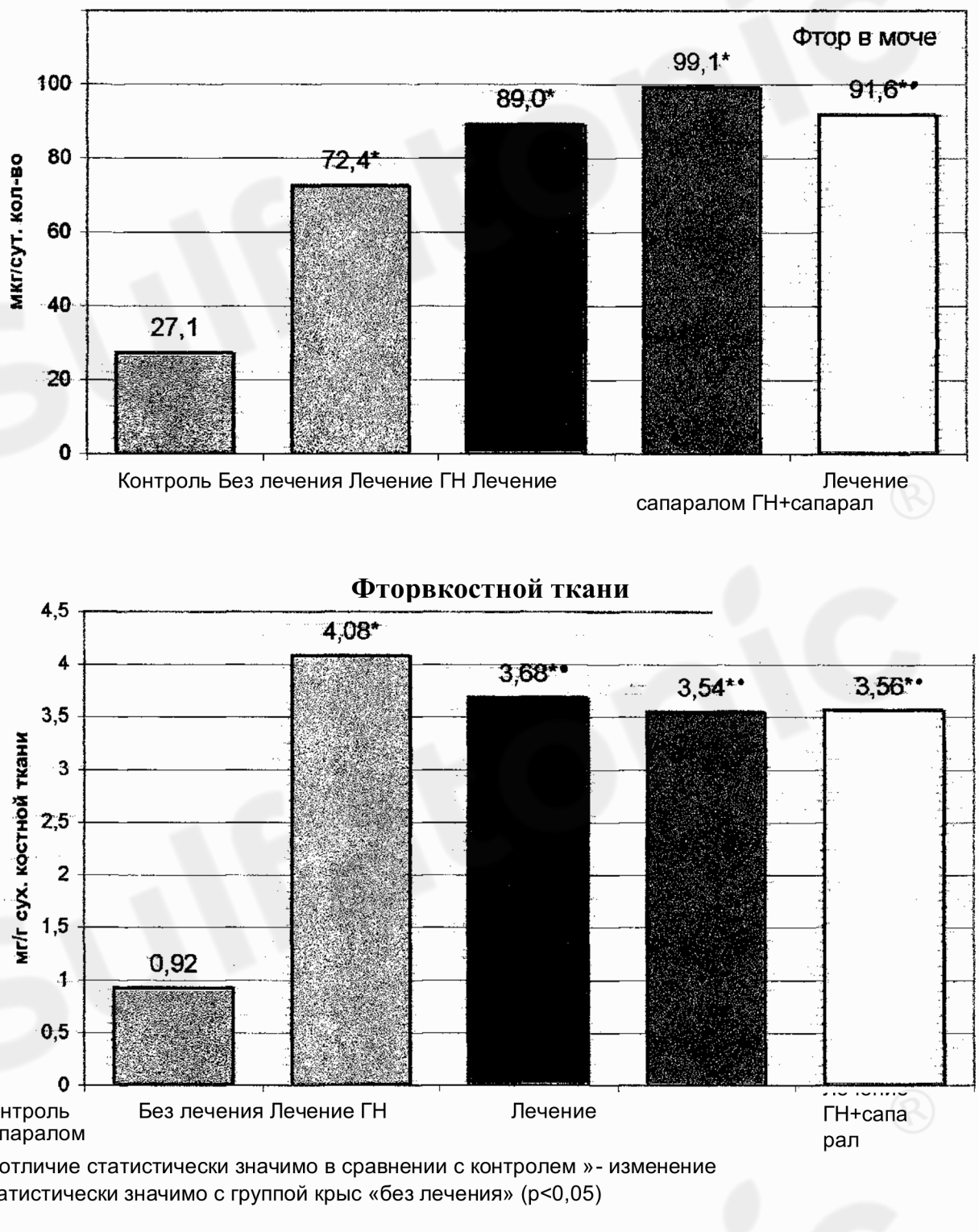
1 - контроль
2 - НР+вода
3 - НР+глутаминат
4 - ИР+сапарал
5 - НР+глутаминат +сапарал

* - отличие статистически значимо в сравнении с контролем ($p<0,05$) отличие статистически значимо с группой « НР+вода» ($p<0,05$)

Sulfatonic®

Рис. 3.7. Некоторые показатели состояния организма крыс после 3 недель ингаляции HP в сочетании с глутаминатом и сапаралом

Sulfatonic®



' - отличие статистически значимо в сравнении с контролем »- изменение статистически значимо с группой крыс «без лечения» ($p<0,05$)

Рис. 3.8. Содержание фтора в моче и костной ткани крыс, получавших лечение глутаминатом натрия (ГН) и сапаралом после 8 недель ингаляции №

Sulfatonic®

Однако, как уже указывалось, в результате одного только этого повышения наблюдавшаяся дополнительная потеря фтора скелетом не могла быть обеспечена. Поэтому остается предположить, что в результате лечебного и профилактического применения как глутамината, так и сапарала, наиболее существенно усиливалась экскреция фтора с калом.

На функциональные показатели интоксикации организма в постэкспозиционном периоде сапарал и ГН также влияли одинаково благоприятно, но некоторая тенденция к ослаблению этого влияния при их комбинации, которую можно заметить и по данным, относящимся к концу периода затравки, в этом случае была еще более заметной.

Следует отметить, что благоприятный эффект этого лечения уже к концу 4-х недель постэкспозиционного периода проявился и по гисто-морфологическим данным. Введение глутамината натрия или сапарала, а также их комбинации снижало степень повреждающего действия фтора на структуру органов. Так, в отличие от нелеченных животных, при использовании сапарала отмечалось лишь наличие незначительного увеличения бокаловидных клеток в слизистой оболочке бронхов, нерезкое утолщение межальвеолярных перегородок, слабо выраженная гиперплазия лимфоидного аппарата легких. В почках обнаруживалось меньшее количество канальцев с дистрофическими явлениями, но была по-прежнему расширена капсула клубочков. В печени, селезенке и надпочечниках изменения были не столь значительными. Существенной разницы в картине внутренней структуры органов животных, леченных препаратами изолированно или в комбинации, не выявлялось.

Подводя итоги оценки как профилактического, так и лечебного действия препаратов, нельзя не остановиться на том, что комбинация этих двух препаратов ни в одном случае не дала аддитивного протекторного эффекта, в то время как защитный эффект каждого из них отдельно был весьма близок или одинаков. Как было показано [256], даже существенное [1] увеличение дозы глутамината не сопровождается заметным повышением его

Sulfatonic®

защитного эффекта к такому повреждающему фактору, как кварцевая пыль, что согласуется с представлениями скорее о каталитическом (триггерном) [84], чем субстратном механизме защитного действия. Как упоминалось выше, в данных опытах практически так же не наблюдали ослабления протекторного действия глутамината, несмотря на снижение его дозы в три раза (1,5% и 0,5% растворы), при действии на организм и фторида натрия.

Дальнейшее изучение противокварцевых протекторов тем же автором [255] показало, что и комбинация глутамината с яблочной кислотой, обладающей практически равным протекторным действием, не дает дополнительного усиления защитного эффекта, то есть оказывается как бы равноценной простому удвоению дозы протектора. Как было сказано в Главе 1, глутаминат и сапарал обладают одинаковой энергетической направленностью действия, хотя и имеют разные точки приложения. По- видимому, наблюдаемое в результате этого действия усиление синтеза адениловых нуклеотидов является именно тем общим для этих двух препаратов эффектом, который через стабилизацию клеточных мембран повышает резистентность к повреждающему действию фтора. Естественно, что эта резистентность не может увеличиваться до бесконечности и поэтому сочетание двух протекторов оказывается лишенным смысла.

Таким образом: а) адаптогены совершенно различной природы могут оказывать практически одинаковое защитное действие при интоксикации, что подтверждает целесообразность не специфической биопрофилактики; б) поскольку в случае флюороза эффект ГН, по-видимому, определяется не только специфическим его действием, но и действием в качестве неспецифического адаптогена, а эффект сапарала безусловно связан именно с таким действием, отсутствие потенцирующего защитного эффекта согласуется с теоретическим предположением, что такое потенцирование при одинаковых механизмах защитного действия мало вероятно; в) подтверждена тесная взаимосвязь токсикокинетической и токсикодинамической биопрофилактики.

Sulfatonic®

3.3. Мышьяковая интоксикация

Профилактическое действие глутамината натрия и сапарала при мышьяковой интоксикации было испытано по той же схеме, по которой оно оценивалось при отравлении крыс фтором и при той же дозировке обоих биопротекторов.

При однократном внутрибрюшинном введении As_2O_3 в дозе 6 мг/кг (равной приблизительно 0,5 $ЛД_{50}$) у крыс, которые на протяжении 2 недель перед этим получали в питье 1,5% раствор ГН, не развивались те сдвиги, которые были статистически значимы без такой подготовки (таблица 13 Приложения). Так, не отмечалось снижения содержания 8Н-групп в гемолизате крови (до 20,2±0,69 ммоль/л против 23,2±0,55 в контроле), отношения АТФ/АДФ (до 0,52±0,11 против 0,89±0,145 в контроле), к норме приближался уровень АТФ в эритроцитах крови. Эти данные свидетельствуют о том, что предварительное (профилактическое) введение глутамината натрия в организм животных предупреждает развитие патологических сдвигов, свойственных острому сублетальному мышьяковому отравлению.

При субхронической интоксикации, вызванной повторным (через день) в/б введением As_2O_3 в дозе от 3 до 5 мг/кг на протяжении 6 недель, наблюдалось статистически значимое снижение числа эритроцитов, содержания альбуминов в сыворотке и 8Н-групп в гемолизате крови, АМФ в эритроцитах, активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови, а также выраженная тенденция к снижению уровня СПП и повышению величины энергетического заряда эритроцитов (таблица 3.4 и таблица 14 и 34 Приложения). В печени, при резко повышенном содержании мышьяка (в 11,6 раза в сравнении с контролем) развивалась зернистая дистрофия и вакуолизация гепатоцитов, а также перипортальные очаги круглоклеточной инфильтрации.

Нужно отметить, что в данной группе животных отчетливо прослеживается взаимосвязь между биохимическими нарушениями, свойственными мышьяковой интоксикации. В частности, снижение содержания 8Н-групп коррелирует с торможением активности сукцинатдегидрогеназы, относящейся к

Sulfatonic®

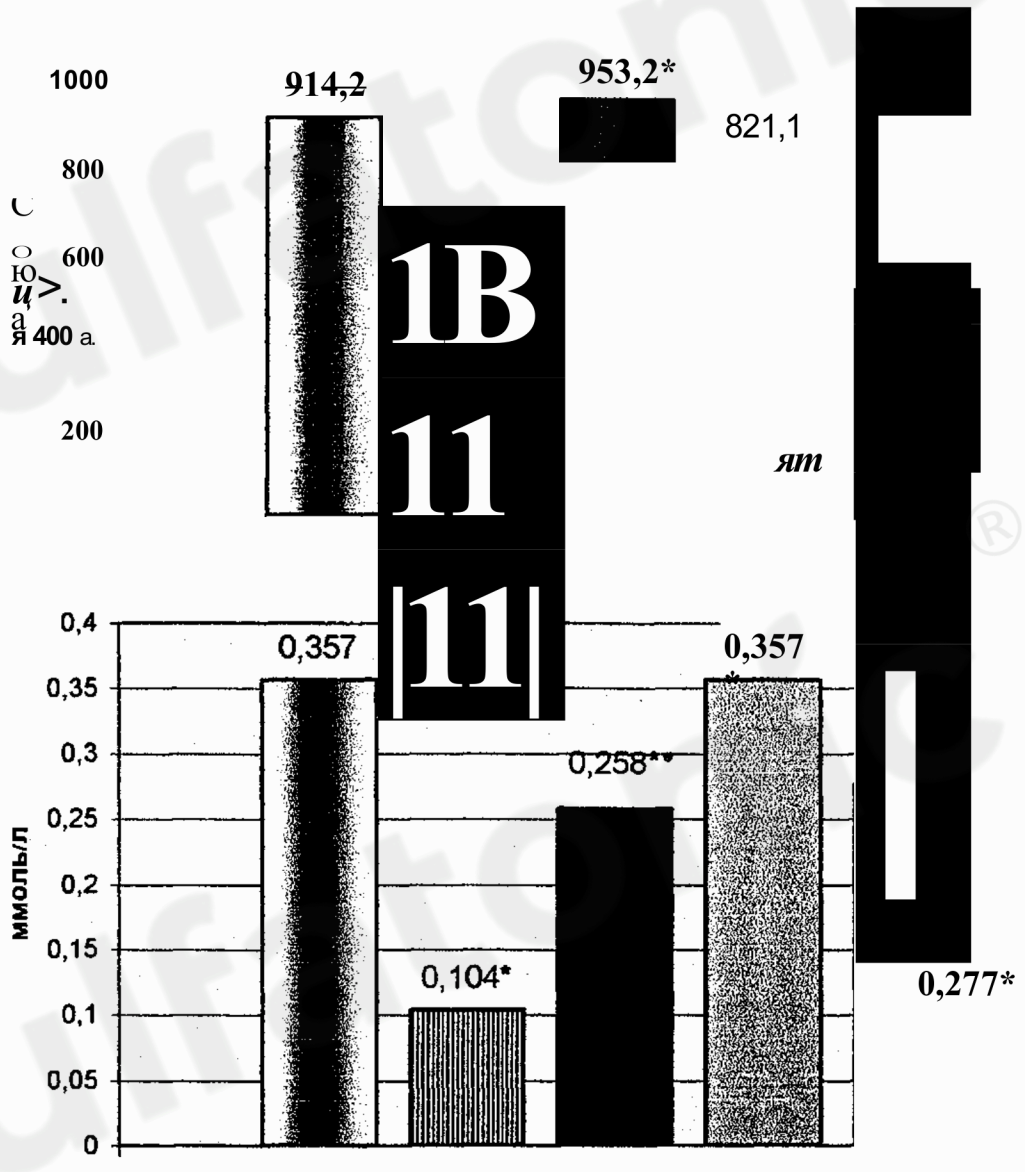
«сульфгидрильным ферментам», также несколько падает концентрация восстановленного глутатиона, в состав которого входят тиогруппы. Снижение количества альбуминов, по- видимому, может быть объяснено блокированием 8Н-групп белковой молекулы, что вызывает нарушение ее структуры.

Как видно из таблицы 3.4, по всем этим показателям глутаминат натрия и сапарал дали хотя бы тенденцию к нормализации, а по активности СДГ и содержанию АМФ - в отличие от группы, не получавшей защиты, - было статистически значимое различие (рис. 3.9).

Нельзя не заметить, что СДГ известна как «сульфгидрильный фермент», а ключевым звеном в механизме токсического действия мышьяка является его взамодействие с тиоловыми группами ряда ферментов. При этом особенно чувствительно к этому яду пируватное и сукцинатное окисление в результате ингибирования мышьяком сульфгидрильного кофактора - дигидролипоата. Подавление окисления последнего блокирует реакции цикла трикарбоновых кислот, препятствуя окислительному фосфорилированию. Таким образом, и в данном случае, как и при флюорозе, имеет место определенная коррекция глутаминовой кислотой одного из наиболее уязвимых и начальных звеньев энергетического обмена.

Под влиянием обоих биопротекторов также наблюдалось некоторое снижение задержки АБ в печени (рис. 3.10), причем, в случае сапарала оно было близким к статистически значимому (1=1,96), но заметного торможения гистопатологических изменений в этом органе не наблюдалось. Комбинация ГН и сапарала, как и в случае флюороза, не давала потенцирования защитного действия по большинству показателей (таблица!4 Приложения).

Sulfatonic®



Контроль Затравка А^Оз

АБгОз+глутаминат натрия

АэгОз+сапарал

АэгОз+глутаминат натрия+сапарал

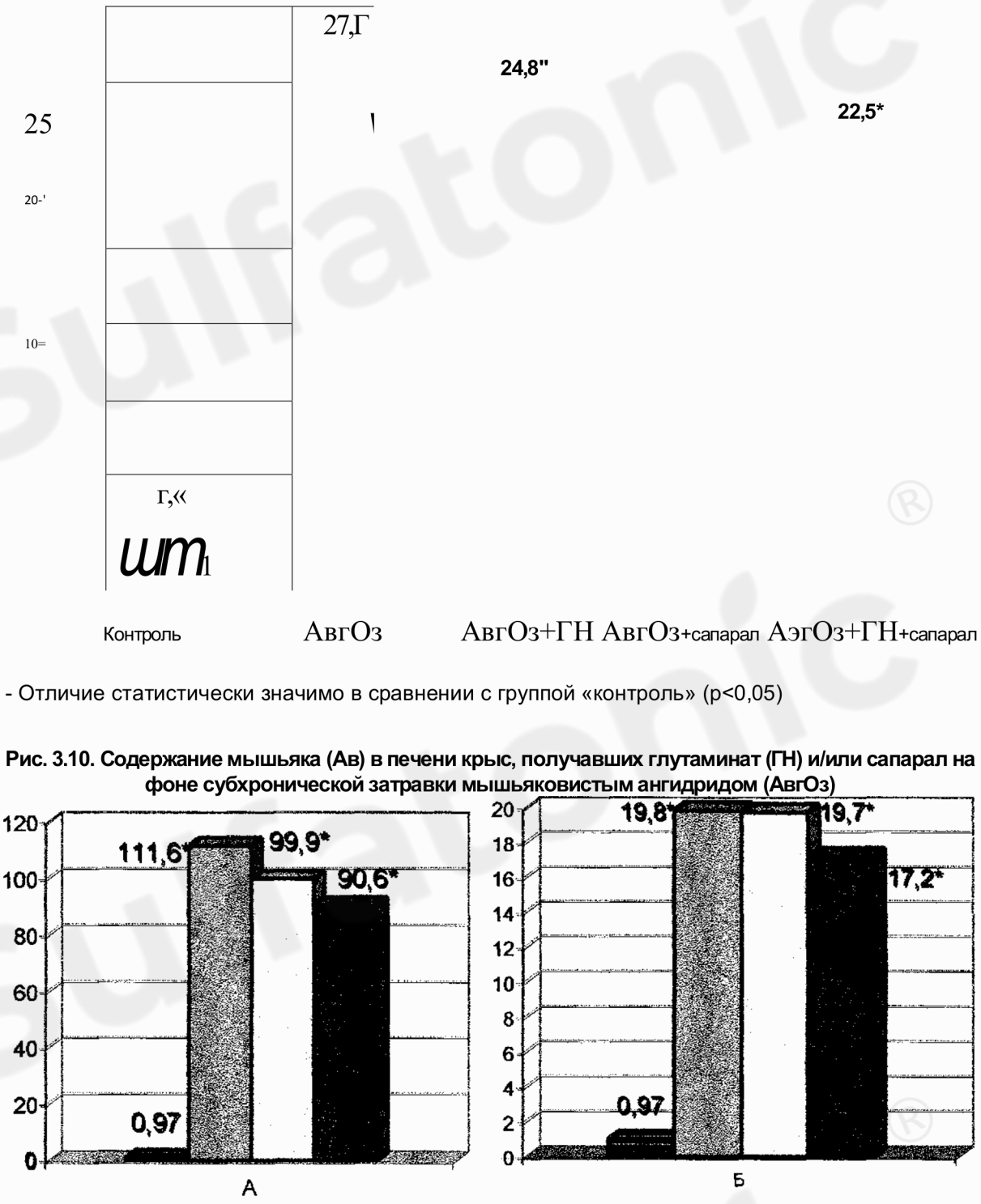
изменение статистически значимо с группой «контроль» (p<0,05)

Sulfatonic®

отличие статически значимо в сравнении с группой «затравки» А^Оз (p<0,05)

Рис. 3.9. Изменение активности СДГ лимфоцитов (А) и содержания АМФ в эритроцитах крови (Б) при 6-недельной субхронической затравке мышьяковистым ангидридом (Аз,Оз) в сочетании с профилактическим применением ппутамината натрия и сапарала

Sulfatonic®



* - Отличие статистически значимо в сравнении с группой «контроль» (p<0,05)

Рис. 3.10. Содержание мышьяка (Ав) в печени крыс, получавших глутаминат (ГН) и/или сапарал на фоне субхронической затравки мышьяковистым ангидридом (АвгОз)

* - Отличие статистически значимо в сравнении с группой «контроль» (p<0,05)

Рис. 3.11. Суточная экскреция хрома с мочой у белых крыс, подвергавшихся подострому отравлению бихроматом калия (А) или хлорным хромом (Б) в сочетании с профилактическим введением глутамината натрия или сапарала

Ч

Исключением может быть, видимо, только уровень содержания эритроцитов в крови, который именно при комбинированном влиянии этих двух препаратов приближался к таковому у интактных животных и не отличался статистически значимо от этого показателя в группе «АэгОз» (без защиты). Отсутствие потенцирующего эффекта, как уже указывалось, вероятно, связано с одинаковым ключевым механизмом защитного действия сапарала и глутамината, обусловленным их влиянием на биоэнергетику, усиление которой имеет определенные пределы.

Таблица 3.4

Некоторые показатели развития субхронической мышьяковой интоксикации у крыс и влияние на них глутамината натрия (ГН) и/или сапарала ($x \pm в_x$)

Показатели	группа крыс				
	Контроль	$А8_20з$	$А8_20_3$ + ГН	АБгОз и сапарал	$Аз_20з$ и ГН + сапарал
С1111, сек.	17,3 ± 1,20	14,6 ±0,85	17,3 ± 1,26	17,7 ± 1,35	11,6 ± 1,16
Эритроциты, 10^{12}/л	7,70 ±0,12	7.14 ±0,13*	7,36 ±0,19	7,33 ±0,11*	7,56 ±0,14
8Н-группы в гемолизате крови, ммоль/л	36,3 ±0,99	21,1 ± 0,95*	23,6 ± 1,0*	24.0 ± 1.38*	23,2 ± 1,36*
Активность СДГ, кол-во гранул на 50 лимфоцитах	914,2 ±64,8	640,0 ±57,1*	953,2* ±68,6	821,1 ±71,6	749,3 ±54,5
АМФ в эритроцитах, ммоль/л	0,357 ±0,02	0,104 ±0,01*	0,258 ±0,03**	0,357 ±0,01	0,277 ±0,04
Величина энергетического заряда эритроцитов	0,550 ± 0,022	0,644 ± 0,054	0,558 ± 0,028	0,598 ± 0,082	0,504 ± 0,027
АБ в печени, мкг/г сух.ткани	2,4 ±0,6	27,8 ±2,5*	24,8 ±2,7*	19,0 ±3,8*	22,5 ±3,4*

Sulfatonic®

Нельзя не отметить, что при воздействии сапарала отмечалось нарушение показателей белкового спектра и торможение активности аланинаминотрансферазы (АлТ) сыворотки крови. Последнее было характерно также и для действия глутамината и его комбинации с сапаралом. Торможение активности АлТ под влиянием ГН, возможно, связано с тем, что в данном случае поток глутамината в цикл трикарбоновых кислот идет по трансаминазному пути, переключение на который энергетического обмена может вызывать увеличение эндогенных субстратов и субстратное ингибирование аланинаминотрансферазы. Это явление не может в таком случае рассматриваться как отрицательное.

Что касается сапарала, то указанные эффекты могут развиваться и у здоровых животных, получавших данный препарат в течение длительного времени (таблица 3.5), что связано с усилением процессов метаболизма под влиянием адаптогенов. Как видно из той же таблицы, в целом применение используемых глутамината и сапарала не вызывает отрицательных сдвигов биохимических показателей у здоровых (интактных) животных в течение тех сроков экспериментов, в которых проводится их испытание на фоне интоксикаций.

Таким образом, в этом эксперименте, наряду с умеренным благоприятным влиянием обоих испытанных биопротекторов на токсикодинамику мышьяка, наблюдалось также умеренно выраженное благоприятное влияние на его токсикокинетику, что в целом согласуется с результатами, полученными при фтористой интоксикации.

Анализируя результаты приведенных в данной главе экспериментов с глутаминатом натрия при свинцовой и мышьяковой интоксикациях, нельзя не отметить определенную схожесть этих эффектов с таковыми у широко известного и ранее активно используемого дитиолового антидота - сукцимера (димеркаптоянтарная кислота - ДМЯ). Четко выраженное защитное действие при отравлении свинцом и мышьяком по таким специфическим показателям их

Sulfatonic®

токсического действия как активность СДГ и содержание 8Н-групп, а также уровень выведения их из организма было впервые показано И.Е. Оконишниковой [289, 290] и подтверждено позднее в работах других исследователей, как в экспериментах на животных, так и при проведении клинических испытаний (см. Главу 2).

Sulfatonic®

Таблица 3.5

Показатели состояния организма белых крыс, получавших глутаминат натрия (ГН) и сапарал в течение 6 недель ($x \pm 8_x$)

Показатели	Группа крыс		
	Контроль	ГН	Сапарал
Масса тела : исходная, г	221,3 ±7,69	195,0 ±7,57	214,4 ±3,93
-«- в конце опыта, г	242,2 ± 7,83	217,0 ±7,67	230,0 ± 10,97
Эритроциты, 10^{12}/л	6,76 ± 0,066	6,52 ±0,112	6.81 ±0,134
Лейкоциты, 10^9/л	11,62 ±0,90	12,81 ± 1,18	
Гемоглобин в крови, г/л	15,2 ±0,22	14,93 ±0,26	15,48 ±0,27
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79,3 ± 1,36	82,6 ± 2,04	83,4 ±3,47
Альбумины - « -, г/л	30,1 ±0,74	32,2 ± 1,46	26,2 ± 1,42*
Глобулины - « -, г/л	49,2 ± 1,66	50,4 ± 1,54	57,2 ±3,08*
Альбумин/глобулиновый индекс	0,63 ± 0,032	0,64 ± 0,035	0,47 ± 0,037*
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1,78 ±0,089	1,71 ±0,140	2,12 ±0,230
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2,24 ± 0,065	2,08 ± 0.086	2,19 ±0,105
Коэффициент де Ритиса	1,31 ±0,07	1,31 ±0,144	1,08 ±0,068*
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	683,6 ±25,3	761,2 ±38,6	763,1 ±31,8
8Н-группы в гемолизате, мкмоль/л	23,24 ±0,55	24,18 ±0,99	
Восстановленный глутатион в эритроцитах, ммоль/л	1,39 ±0,086	1,24 ±0,53	1,62 ±0,152
АДФ в эритроцитах, ммоль/л	0,344 ± 0,035	0,368 ± 0,026	0,280 ±0,041
Содержание АТФ в эритроцитах, ммоль/л	0,490 ± 0,056	0,406 ± 0,026	0,514 ±0,039
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0,769 ± 0,022	0,775 ±0,035	0,790 ±0,061
Коэффициент АТФ/АДФ	1,54 ±0,153	1,20 ±0,125	1,78 ±0,262
Величина энергетического заряда эритроцитов	0,860 ± 0,053	0,761 ±0,011	0,825 ±0,018

К сожалению, вследствие различных условий постановки опытов в данной работе и в тех экспериментах, которые приводятся в литературе по его эффективности при отравлении свинцом или мышьяком, представляется

Sulfatonic®

возможным говорить только о некотором сходстве направленности действия глутамината и сукцимера.

Так, в одном из экспериментов, введение глутамината натрия в питье крысам на фоне введения ацетата свинца в течение 4 недель способствовало повышению активности сукцинатдегидрогеназы (414,0±7,0 - в группе «РЬ»; 504,2±12,9 - у крыс, получавших «РЬ+ГН», при $P < 0,05$, и 544,9+19,2 гранул в 50 лимфоцитах в контроле), снижению свинца в крови (соответственно, 5,02+0,71; 2,20+0,38; 0,3±0,1 при $P < 0,003$ между группами «РЬ» и «РЬ+ГН»), а также уровня копропорфирина и 5-АЛК в моче (соответственно, 1522,3+242,6; 680,5+73,2 и 199,8+23,7 нмоль/л и 357,0+37,1; 278,9+25,4 и 26,8+4,3 мкмоль/л; $P < 0,05$ между группами «РЬ» и «РЬ+ГН»).

При подостром отравлении свинцом кроликов [290] в течение 3 недель на фоне введения сукцимера 1 раз в день уровень копропорфирина в моче составлял у животных, получавших ацетат свинца, 1234,7+101,22, в группе «РЬ+сукцимер» 611,4+108,8 ($P<0,01$) и 127,0+33,5 нмоль/л в контроле; 5- АЛК, соответственно, 0,43+0,03 и 0,17+0,03 ($P<0,01$) и 0,05+0,002 мг%; 8Н- группы в сыворотке крови 37,0+0,75, 40,0+1,12 ($P<0,05$) и 45,3+1,31мкмоль/100 мл.

В экспериментах, посвященных изучению эффективности глутамината при отравлении мышьяком, в одном из опытов, приведенных в данной работе, при внутрибрюшинном введении $АБ_20з$ в дозе 3 мг/кг в течение 6 недель в группе крыс, получавших мышьяк, активность СДГ лимфоцитов равнялась 640,0+57,1, у пивших глутаминат натрия на фоне затравки - 953,2+68,6 ($P< 0,003$ в сравнении с группой «мышьяк»), а в контроле 914,2+64,8 гранул в 50 лимфоцитах; содержание 8Н-групп в гемолизате крови было, соответственно: 21,1+0,95; 23,6+1,05 и 36,6+0.00 ммоль/л, а уровень мышьяка в печени: 27,8+2,5; 24,8+2,7 и 2,4+0,6 мкг/г сухой ткани. В другом опыте с введением 5 мг/кг $Аз_20з$ и глутамината в питье на протяжении 5,5 недель отмечались, соответственно, такие сдвиги: активность

Sulfatonic®

СДГ - 387,5±11,3; 512,3±17,2 (P < 0,005 между группами «As» и «As+ГН») и 579,7±10,2 гранул в 50 лимфоцитах; содержание SH-групп: 0,42±0,03; 0,32±0,04 и 0,28+0,02 ммоль/л (P < 0,002 между группами «Аз»-контроль и статистически не значимо по группам «As» и «As+ГН»).

Применение сукцимера для профилактики острой и подострой интоксикаций мышьяковистым ангидридом также способствовало восстановлению SH-групп в крови и тканях, ферментативной активности сукцинат- и пируватдегидрогеназ, нормализации нарушений в углеводном и белковом обмене и выведению мышьяка из организма (Методические рекомендации «О применении сукцимера в лечении и профилактике интоксикаций ртутью, свинцом, мышьяком и их соединениями», подготовленные Свердловским НИИ гигиены труда и профзаболеваний и утвержденные МЗ РСФСР в 1975 г.)

Выраженный антидотный эффект сукцимера объясняется, судя по литературным данным [289, 290, 360], химическим строением этого препарата, в котором сочетаются комплексообразующие свойства дитиола и его химическая основа - янтарная кислота, относящаяся к физиологически активным метаболитам, которые участвуют в тканевом обмене, обусловливая активацию ряда ферментных систем [376]. Считается, что, благодаря янтарной кислоте, сукцимер способен повышать активность энзимов, инактивация которых лежит в основе возникновения нарушений, сопровождающих, в частности, мышьяковое и свинцовое отравление.

Как уже неоднократно подчеркивалось, глутаминовая кислота (относящаяся также, как и янтарная, к группе дикарбоновых кислот) является активным участником цикла трикарбоновых кислот. Вступая в ЦТК, она затем через сукцинил - КоА превращается в янтарную кислоту (ЯК). Таким образом, глутаминовая кислота является источником эндогенной янтарной кислоты, причем, как уже упоминалось, эндогенно возникшая ЯК эффективнее добавленной примерно в 100 раз [176, 177, 180]. Кроме того, если окисление ГК

Sulfatonic®

сопровождается фосфорилированием трех молекул АДФ в АТФ, то окисление ЯК - только двух.

Первые наблюдения о возможности защиты ферментов от инактивации тиоловыми ядами при помощи субстратов или коферментов были сделаны, как указывает [434], при изучении именно сукцинатдегидрогеназной системы, когда было показано, что сукцинат и его аналоги защищают 8Н- группы не только от действия окислителей, но и соединений трехвалентного мышьяка. В число ферментов, для которых установлено, что их субстраты оказывают защитное действие по отношению к реагентам на БН-группы, входит, помимо СДГ, и глутаминатдегидрогеназа. Последняя относится к дегидрогеназам, специфически дезаминирующим Ь-глутаминовую кислоту, количественно превращая ее в альфа-кетоглутаровую и ЫН$_3$.

Можно предположить, что в рассмотренных выше аспектах глутаминовая кислота, подобно янтарной, обладает определенным антидотным эффектом. В частности, Ж.И. Абрамова [2], использовавшая глутаминовую кислоту для профилактики повторных отравлений сероуглеродом, отмечала, что механизм ее действия состоит, прежде всего, в химическом связывании яда и ускорении его выведения из организма.

Преимуществом глутамината, несмотря на менее выраженное антидотное действие по сравнению с сукцимером, является возможность его длительного применения (а не курсового в лечебных целях) в профилактических целях и отсутствие некоторых побочных эффектов, свойственных последнему.

3.4. Хромовая и марганцевая интоксикации

Хром. Предполагаемая нами неспецифичность защитного действия адаптогенов позволяла, казалось бы, ожидать, что оно одинаково эффективно по отношению к любой интоксикации. Однако это предположение не подтвердилось, о чем, в частности, свидетельствуют результаты испытания глутамината и сапарала в ходе развития субхронической хромовой

Sulfatonic®

интоксикации, которую вызывали у крыс внутрибрюшинным введением бихромата калия - $КгСг_20_7$ (хром-VI) или хрома хлорного - СгСЬ (хром-Ш) в дозах, соответственно, 6 мг/кг и 50 мг/кг (приблизительно 1/5 $ЛД_{50}$) по 3-5 раз в неделю на протяжении 6 недель.

Эти соединения хрома, несмотря на неодинаковую валентность, вызывали однотипные сдвиги: снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови, изменение уровня общего белка, соотношения альбуминов и глобулинов в сыворотке, а также восстановленного глутатиона в эритроцитах, снижение коэффициента АТФ/АДФ и другие (таблица 3.6 и таблицы 15-16 Приложения), а также гистопатологические изменения в органах и тканях.

Так, в печени выявлялось утолщение капсул, отечность, полнокровие, дистрофия гепатоцитов; в почках - пролиферация мезангиальных клеток, в эпителии канальцев зернистая и белковая дистрофия, в клубочках - атрофия; в селезенке - утолщение капсулы, инфильтрация клеточных элементов, пролиферация белой пульпы и утолщение мегакариоцитов. В надпочечниках существенных изменений не отмечалось.

На фоне дачи ГН или сапарала отмечалась лишь статистически незначимая тенденция к ослаблению токсического эффекта только по отдельным показателям (таблица 3.6 и таблицы 15-16 Приложения). Так, например, А/Г индекс, равный в контроле 0,63±0,032, а при затравке бихроматом без защиты - 0,79±0,047 ($P < 0,05$), не снизился под влиянием ГН (0,81±0,043), но нормализовался под влиянием сапарала (0,69±0,055). Отношение АТФ/АДФ в тех же группах равнялось, соответственно, 1,54±0,15, 1,11±0,29 и 1,72±0,25 (различия между всеми показателями статистически не значимо). При затравке хромом хлорным аналогичную тенденцию к нормализации этого показателя дал не только сапарал, но и ГН. При гистологическом исследовании было отмечено наличие процесса регенерации гепатоцитов, однако, в почках и селезенке положительных сдвигов не регистрировалось.

Sulfatonic®

Таблица 3.6
Некоторые показатели состояния организма крыс, получавших глутамииат натрия (ГН) или сапарал на фоне субхронической затравки соединениями хрома ($x \pm в_x$)

Группы крыс	Показатели			
	Глобулины в сыворотке крови, г/л	Альбумин/ глобулино-вый индекс	АТФ в эритроцитах, ммоль/л	Коэффи-циент АТФ/АДФ
Контроль интактный	49,2±1,66	0,63±0,032	0,49±0,036	1.,54±0,15
$К_2Сг_20_4$ + вода	41,3±1,39*	0,79±0,047*	0,52±0,065	1,11 ±0,29
$К_2Сг_20_7$ + ГН	40,2± 1,63*	0,81±0,043*	0,34±0,035	1,07±0,25
$К_2Сг_20_7$ + сапарал	44,3± 1,78	0,69±0,055	0,49±0,067	1,72±0,25
СгС1з + вода	44,7±2,11	0,50±0,066	0,44±0,069	1,08±0,35
$СгС1_3$ + ГН	50,4±2,17	0,41±0,034*	0,55±0,091	1,55±0,35
СгС1з + сапарал	48,0±1,77	0,45±0,038*	0,59±0,068	1,63±0.33

Если, как и при затравке фтористым водородом, принимать величину суточной экскреции хрома, измеренную в конце периода затравки, как показатель, отражающий его предшествующее накопление в организме (и, главным образом, содержание в крови), то можно рассматривать в качестве благоприятного эффекта некоторое снижение этого показателя под влиянием сапарала, а в случае бихромата - под влиянием обоих адаптогенов (рис. 3.11), однако, и оно не было статистически значимым.

Комбинация препаратов в данной серии экспериментов не испытывалась, принимая во внимание результаты опытов, изложенные в разделе 3.2, свидетельствующее об отсутствии усиления их эффекта при совместном приеме.

В отдельном эксперименте было испытано предварительное 2- недельное влияние ГН на организм перед сублетальной острой интоксикацией бихроматом калия при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 20 мг/кг, но профилактический эффект оказался практически нулевым (таблица 17 Приложения).

Sulfatonic®

При моделировании лечебного применения изучаемых препаратов (даваемых после завершения затравки K_2Cr_207 и $CrC1_3$) биохимическая коррекция выявлялась по показателям белковообразовательной функции печени и аденилового обмена, а после введения $K_2Cr_20_7$ также по активности АсТ в сыворотке крови (таблицы 3.7-3.8 и таблицы 18-19 Приложения). При этом более выраженный эффект был характерен для сапарала после подострого отравления бихроматом калия Например, содержание общего белка и альбуминов у нелеченных животных составляло 70,7±2,44 и 19,9±0,86 г/л, у принимавших глутаминат, соответственно, 76,2± 1,94 и 23,2±0,98 г/л ($P < 0,05$) и у леченных сапаралом 79,4±1,83 ($P = 0,01$) и 25,0±1,33 ($P = 0,006$) (показатели интактного контроля, 79,3±1,36 и 30,1±0,74 г/л). Отношение АТФ/АДФ в тех же группах равнялось, соответственно 0,89±0,13, 1,20±0,25, 1,44±0,308 (различие статистически не значимо), в контроле - 1,54±0,15, а уровень активности АсТ, 2,71±0,140, 2,47±0Д04и 2,28±0,135 ($P < 0,05$), в контроле - 2,24±0,065 ммоль/ч.л.

Обращает на себя внимание в экспериментах с соединениями хрома такой показатель, как активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Если под воздействием свинца, фтора и мышьяка практически всегда отмечается его резкое снижение, то при введении хрома, особенно Сг-Ш, чаще всего регистрируется стимуляция активности СДГ, которая еще более усиливается на фоне приема глутамината.

В литературе имеются ссылки на возможность повышения уровня СДГ при воздействии хрома в обоих степенях валентности. Например, Н.В. Сиговой [396] было показано, что в опытах с ингаляцией бихромата калия и хрома хлорного на начальной стадии интоксикации отмечается стимуляция сукцинатдегидрогеназной активности в печени подопытных животных, а при дальнейшем воздействии она приближается к уровню контроля. В то же время в опытах in vitro этим же автором было обнаружено угнетающее дей ствие хрома на СДГ.

Sulfatonic®

Таблица 3.7

Некоторые показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся лечению глутаминатом натрия (ГН) и сапаралом после подострой затравки бихроматом калия ($x \pm s_x$)

Показатели	Группы крыс				
	Контроль	После 5 недель затравки	Без лечения 4 недели	Лечение 4 недели	
				ГН	Сапарал
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79,3 ± 1,36	73,5 ± 1,92*	70,7 ± 2,44*	76,2 ± 1,94	79,4 ± 1,83*
Альбумины в сыворотке крови, г/л	30,1 ±0,74	32,2 ± 1,34	19,9 ±0,86*	23,2 ±0,98**	25,0 ±1,33**
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/мл	2,24 ±0,065	2,18 ±0,09	2,71 ±0,140*	2,47 ±0,104	2,28 ± 0,135*
Активность СДГ , кол-во гранул в 50 лимфоцитах	683,6 ±25,3	682,3 ±30,8	715,7 ±59,1	786,8 ±59,9	760,3 ±34,3
Содержание АТФ в эритроцитах, ммоль/л	0,490 ± 0,036	0,519 ± 0,065	0,379 ± 0,083	0,444 ± 0.047	0,479 ±0,051
Коэффициент АТФ/АДФ	1,54 ±0,15	1,11 ±0,29	0,89 ±0,13*	1,20 ±0,25	1,44 ±0,31

Примечание: в данной и последующей таблице «*» - изменение статистически значимо в сравнении с контролем; «•» - изменение статистически значимо в сравнении с группой крыс «без лечения» ($P < 0,05$)

В опытах, приведенных в данной работе, факт стимуляции активности этого фермента под влиянием глутамината косвенным образом может указывать на то, что механизм действия ГК реализуется через увеличение окисления янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы, которое ведет к повышению синтеза АТФ.

Гистологическая картина органов леченных крыс значительно не отличалось от нелеченных, отмечалось лишь наличие выраженного процесса регенерации в гепатоцитах на фоне токсической дистрофии, что вполне

Sulfatonic®

согласуется с выявленными благоприятными биохимическими сдвигами показателей функционального состояния печени.

Таблица 3.8

Некоторые показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся лечению глутаминатом натрия (ГН) и сапаралом после подострой затравки хлорным хромом ($x \pm 8_X$)

Показатели	Группы крыс				
	Контроль	После 5 недель затравки	Без лечения 4 недели	Лечение	
				ГН	Сапарал
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79,3 ± 1,36	69,1 ±2,61*	750,7 ±3,40	81,0 ±3,51	85,8 ±4,10
Альбумины в сыворотке крови, г/л	30,1 ±0,74	22,6 ± 1,98*	24,8 ± 1,93*	26,2 ±0,96**	26,3 ±0,88*
Активность СДГ, кол- во гранул в 50 лимфоцитах	683,6 ±25,3	764,3 ±47,9	790,0 ±50,9	904,3 ± 48,0*	909,5 ± 110,8
Содержание АТФ в эритроцитах, ммоль/л	0,490 ± 0,036	0,439 ± 0,069	0,384 ±0,038*	0,463 ± 0,054	0,389 ±0,051
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0,860 ± 0,053	0,879 ± 0,085	0,653 ±0,058*	0,735 ±0,119	0,700 ± 0,066
Коэффициент АТФ/АДФ	1,54 ±0,15	1,08 ± 0,346	1,36 ±0,128	1,78 ±0,413	1,28 ±0,172

Таким образом, в целом лечебно-профилактическое действие глутамината натрия и сапарала оказалось при хромовой интоксикации значительно менее выраженным, чем при свинцовой и фтористой. Однако сравнение защитной эффективности этих двух биопротекторов указывает на более благоприятное действие сапарала.

Марганец. Острая и подострая субхроническая затравка крыс хлоридом марганца (в дозах, соответственно, 40 мг/кг однократно или 20 мг/кг повторно) и схема оценки профилактического и лечебного действия ГН и сапарала были аналогичны описанным выше по отношению к бихромату калия и хлорному хрому.

Sulfatonic®

Однократное введение хлористого марганца в дозе 40 мг/кг ($ЛД_{50}$ =180 мг/кг) белым крысам вызывало статистически значимое снижение содержания эритроцитов в крови, аденозинтрифосфата, коэффициента АТФ/АДФ и величины энергетического заряда эритроцитов, а также увеличение активности аминотрансфераз - АлТ и АсТ (таблица 20 Приложения). Профилактическое применение глутамината натрия в течение двух недель до затравки не дало корригирующего эффекта на перечисленные показатели (таблица 19 Приложения).

Как видно из таблицы 21 Приложения, субхроническое отравление крыс в течение 5 недель $МпС1_2$ в дозе 20 мг/кг массы тела приводило к статистически значимому снижению содержания гемоглобина в крови, а также изменению белкового спектра сыворотки крови, что характерно для манганотоксикоза. Происходило резкое увеличение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов, а также уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах крови, свидетельствующее об усилении процессов детоксикации. Кроме того, отмечалось изменение содержания аденинну клеотидов в эритроцитах крови, что выразилось в увеличении доли АМФ и снижении АТФ в эритроцитах и указывало на нарушение процессов фосфорилирования.

При гистологическом исследовании в печени затравленных животных отмечалась выраженная зернистая дистрофия гепатоцитов, небольшие очаги деструкции. В почках наблюдалась белковая дистрофия эпителия многих извитых канальцев, в селезенке - гемосидероз красной пульпы, а также гемобластоз (нарушение гемопоэза).

Профилактическое введение испытываемых препаратов, как изолированно, так и в комбинации, на фоне затравки не приводило к существенному устранению указанных выше отклонений биохимических показателей (таблица 21 Приложения). Только на фоне действия сапарала имелась тенденция к ослаблению сдвигов со стороны белкового спектра

Sulfatonic®

сыворотки крови, а также содержания АТФ в эритроцитах, которое было статистически значимо снижено при субхронической затравке без защиты (0,277±0,026 ммоль/л против 0,380±0,043 в контроле) и при защите ГН (0,274±0,039), но значимо не отличалось от показателя у крыс, получавших сапарал (0,370±0,048). Аналогичные сдвиги были по уровню коэффициента АТФ/АДФ. Токсикокинетические параметры в этом эксперименте не оценивались.

Гистологические исследования структуры внутренних органов животных свидетельствовали о положительном влиянии обоих препаратов. Так, в печени были менее выражены белковая дистрофия и деструкция гепатоцитов; в почках также редко наблюдалась белковая дистрофия эпителия извитых канальцев и не встречались белковые массы в просвете канальцев; в селезенке - значительно снижено количество гемосидерина.

При лечебном действии препаратов биохимическая коррекция (таблица 22 Приложения) выявилась только по показателю сукцинатдегидрогеназной активности. Его значение было статистически значимо выше, чем в нелеченной группе (в группе «лечение ГН» 766,2±29,7 и 789,5±26,4 в группе «лечение комбинацией глутамината натрия и сапарала» против 688,2±23,8 гранул формазана в 50 лимфоцитах нелеченных животных, $P < 0,05$). Кроме того, несколько увеличивалось содержание АТФ в эритроцитах, однако эти сдвиги при приеме обоих препаратов не были статистически значимы. На остальные показатели препараты влияния не оказали. Дополнительно нельзя не отметить, что по тем биохимическим показателям, которые давали ту или иную степень корригирующего действия, по-прежнему не отмечалось дополнительного усиления протекторного эффекта при совместном приеме глутамината и сапарала. Гистологические исследования не выявляли значительной разницы между профилактическим и лечебным применением.

Таким образом, при марганцевой и хромовой интоксикации как профилактическое, так и лечебное действие глутамината практически не

Sulfatonic®

проявляется, а наиболее благоприятные эффекты свойственны сапаралу, что выражается в нормализации некоторых биохимических показателей состояния белкового и аденилового обмена и усилении выведения хрома с мочой (при отравлении хромом).

Можно предположить, что в развитии эффектов токсического действия хрома и марганца те или иные специфические первичные эффекты (возможно, на молекулярном уровне - действие на ферменты и т.п.) количественно определяют развитие интоксикации, в меньшей степени зависящее от общей реактивности организма, на которую в данном случае только и могут повлиять эти средства в качестве неспецифических адаптогенов. Заслуживает внимания однако то, что именно типичный адаптоген, вызывающий хорошо известные феномены СНПС, то есть, сапарал оказался несколько более эффективным.

Р е з ю м е

В главе обобщены результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению лечебно-профилактической эффективности глутамината натрия и растительного адаптогена сапарала при токсическом действии свинца, фтора, мышьяка, хрома и марганца в качестве средств, повышающих неспецифическую защитную реактивность организма

Выявлено, что наиболее благоприятные токсикодинамические и токсикокинетические положительные эффекты наблюдаются при воздействии биопротекторов на течение свинцовой, фтористой и мышьяковой интоксикаций. Регулярное профилактическое введение того или другого препарата на фоне субхронической (а в случае НТ - хронической) затравки оказывает корригирующее влияние на показатели биоэнергетического обмена (адениловые кислоты в эритроцитах крови и активность СДГ в лимфоцитах), функционального состояния ЦНС, печени и периферической крови, а также снижает гистопатологические сдвиги в органах и тканях. Показана тесная взаимосвязь токсикодинамической и токсикокинетической биопрофилактики.

Sulfatonic®

При хромовой (хром-VI) и марганцевой интоксикациях некоторое подавление токсического действия наблюдается только при использовании сапарала.

Лечебное применение (т.е. после завершения затравки) препаратов в большинстве случаев дает эффект, близкий к таковому при их профилактическом введении в организм.

Принимая во внимание многочисленные литературные данные о положительном влиянии элиминационной терапии (с помощью различных пектиновых энтеросорбентов), а также отдельных минералов (в частности, кальция и меди) на течение отравлений тяжелыми металлами и металлоидом мышьяком (см. Главу 1), представлялось целесообразным испытать их биопрофилактическую эффективность совместно с глутаминатом или сапаралом в специально подобранных комплексах биопротекторов. При выборе токсичных элементов, на примере которых представлялось целесообразным рассмотреть эффективность такой биопрофилактики, остановились на свинце, мышьяке и хроме, относящимся к числу приоритетных загрязнителей производственной среды и среды обитания многочисленных промышленных областей Уральского региона, а также по отношению к которым были получены в целом обнадеживающие результаты при испытании лечебно-профилактического эффекта глутамината натрия и сапарала. При этом все дальнейшие экспериментальные исследования проводились только на модели профилактического применения протекторов, что соответствует цели и задачам данной работы.

4. КОМПЛЕКСНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИЗОЛИРОВАННЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ СВИНЦОМ, МЫШЬЯКОМ И ХРОМОМ

Одним из путей повышения эффективности терапии различных заболеваний, как известно, является сочетание в ней различных средств (как медикаментозных, так и не медикаментозных), оказывающих благоприятное

Sulfatonic®

влияние и при изолированном применении, но имеющих различные точки приложения и механизмы действия. В связи с этим исходили из логичного предположения, что подобное же комбинирование биопротекторов может повысить эффективность биологической профилактики.

С целью проверки этой гипотезы вначале в серии экспериментов была испытана эффективность некоторых биопрофилактических комплексов (составленных из компонентов, благоприятное действие которых было показано в предыдущих исследованиях либо предполагалось теоретически, исходя из токсикодинамики того или иного металла) при изолированных интоксикациях свинцом, мышьяком и хромом. Результаты этих экспериментов рассматриваются в настоящей главе. В дальнейшем, на базе полученных результатов, перешли к испытанию комплексной биопрофилактики комбинированных интоксикаций (Глава 5).

4.1. Свинцовая интоксикация

В исследованиях, обобщенных в главе 3, на экспериментальной модели субхронической свинцовой интоксикации было дважды подтверждено, что профилактическое введение глутамината натрия в питье крысам приводит к значительному ослаблению токсических эффектов свинца и (по- видимому, вторично) к снижению его задержки в организме.

Учитывая результаты этих экспериментов, а также литературные сведения о положительном действии пектинсодержащих энтеросорбентов f кальция, и принимая во внимание, что механизмы влияния этих трех агентов на токсикокинетику и токсикодинамику свинца существенно различны, мы предположили, что применение вышеназванных средств в комплексе может оказаться более эффективным, чем при их изолированном приеме. В связи с этим на примере свинцовой интоксикации был проведен сравнительный анализ изолированного и комплексного приема биопротекторов.

Sulfatonic®

Кроме того, представлялось целесообразным в качестве еще одного дополнительного (помимо кальция) примера возможности торможения развития интоксикации путем использования физиологического и токсикологического антагонизма между металлами испытать влияние биотических доз меди на развитие вредных эффектов свинца (однако, чтобы убедиться в возможности такого эффекта, исследование проводилось только при ее изолированном применении).

В данной серии экспериментов модель свинцовой интоксикации была аналогична описанной выше в главе 3. Глутаминат натрия (ГН) давался крысам тем же способом и в той же дозировке. Свекловичный пектинсодер- жащий препарат добавлялся к корму крыс из расчёта получения каждым животным дозы, равной 1000 мг/кг. Так же в корм добавлялся официнальный глюконат кальция (Са), таблетки которого предварительно растирались в порошок, из расчёта на 3-кратную дозу кальция, получаемую крысой за сутки. (Обоснование перечисленных доз приведено в Главе 2). Параллельно наблюдались группы крыс, подвергавшихся затравке ацетатом свинца без какой-либо защиты, подвергавшихся той же затравке на фоне каждого из названных трёх протекторов изолированно, то же - на фоне комплекса трёх протекторов, а также контрольная группа, которой в/б вводили физ. раствор.

Как и один глутаминат, защитный комплекс не дал ухудшения развития свинцовой интоксикации ни по одному из изучаемых показателей. При этом по многим из них был выявлен профилактический эффект, в том числе, статистически значимый (таблица 4.1 и таблица 23 Приложения). Он ещё более ясен, если сопоставлять сдвиги за период эксперимента (по сравнению с исходными показателями каждой группы). При таком сопоставлении (таблица 4.2), например, оказывается, что число эритроцитов (10^{12}/л), возросшее в контроле на 1,49+0,28, в группе, затравлявшейся свинцом без защиты, снизилось на 0,74±0,21, а при защите - только на 0,30+0,28. Сдвиги содержания

Sulfatonic®

гемоглобина в крови крыс (г/л) составляли, соответственно, +2,5±4,2, -55,0±3,6 и -35,6±4,6 (защитный эффект по гемоглобину значим при P<0,001), а уровень активности СДГ (число гранул в 50 лимфоцитах): -53,9+19,7, -110,8+19,3 и-44,6+21,5 (P = 0,05).

Среднее содержание свинца в крови на день завершения эксперимента было чрезвычайно высоким, но при этом в группе, затравлявшейся под защитой биопрофилактического комплекса - в 2,5 раза ниже, чем без такой защиты. С учётом же различий по концентрации свинца в костной ткани, можно говорить, что задержка свинца в организме за весь период воздействия была при защите, как минимум, уменьшена на 14-15%. Даже эта более осторожная оценка говорит о существенном положительном токсикокинети- ческом эффекте. При сниженной концентрации свинца в центральном кинетическом пуле повышенная почечная экскреция его (на 23,5% выше, чем в группе «свинец без защиты») может свидетельствовать, по-видимому, о более эффективном клиренсе в результате ослабленного нефротоксического влияния этого металла, что в свою очередь, способствует ещё большему уменьшению содержания его в указанном пуле (то есть в крови). В пользу этой трактовки говорит то, что практически такое же снижение концентрации свинца в крови дали при изолированном применении не только пектин и глюконат кальция, но и глутаминат натрия - метаболит, способный благоприятно влиять на токсикокинетику только опосредовано, через повышение резистентности организма (в том числе, почечной ткани) к токсическому повреждению (таблица 4.3).

Sulfatonic®

Некоторые показатели торможения свинцовой интоксикации у крыс под влиянием комплекса, включающего в себя глутаминат натрия, пектинсодержащий препарат и глюконат кальция ($x \pm 8_x$)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	Свинец	Свинец + защитный комплекс
Концентрация свинца в крови, мкг/мл	0,30±0,12	5,02±0,71	**2,09±0,27**
Суточная экскреция свинца с мочой, мкг	1,87±0,7	35,8±3,6	44,2±4,5
Содержание свинца в костной ткани (бедро), мг/г	Не обнаружен	0,42±0,026	0,36±0,025
Ретикулоциты, ‰	23,4±1,80	178,8+13,45	154,9+24,30
Глобулины в сыворотке крови, г/л	51,7±2,20	42,5±2,50	**51,5±2,61**
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	0,24±0,01	0,28+0,01	**0,24±0,01**
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2,31 ±0,20	1,86±0,16	2,24±0,18
Коэффициент де Ри- тиса	1,23+0,12	0,90+0,15	1,25+0,15
Активность СДГ, кол- во гранул в 50 лимфоцитах	544,9+19,2	414,0±7,0	**515,6±14,1**
5-АЛК в моче, мкмоль/л	26,8±4,3	357,0+37,1	278,9±32,8
Копропорфирин в моче, нмоль/л	199,8±23,7	1522,3+242,6	**887,6±121,9**
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2,02±0,07	1,71 ±0,04	**2,18±0,10**

Примечание: жирным шрифтом выделены те показатели группы, получавшей свинец и профилактический комплекс, которые отличаются от соответствующих величин, в группе, получавшей только свинец, статистически значимо (Р от <0,05 до <0,001 по I Стьюдента)

Sulfatonic®

Разность средних значений некоторых показателей субхронической свинцовой интоксикации у крыс в начале и конце опыта при использовании биопрофилактического комплекса ($x \pm 8_x$)

Показатели	Разность средних значений / группы животных		
	Контроль	Свинец	Свинец + защитный комплекс
Гемоглобин крови, г/л	+ 2,5 ± 4,20	-55,0 ±3,60	-35,6 + 4,6*
Эритроциты, 10^{12}/л	+ 1,49 ±0,28	-0,74 ±0,21	-0,30 ±0,28
Ретикулоциты, ‰	-8,4 ±3,80	+ 154,5 ±13,50	+ 126,1 + 24,4
Активность СДГ, Кол-во гранул в 50 лимфоцитах	- 53,9 ± 19,7	-110,8 ± 19,3	-44,6 + 21,5*
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	+ 0,7 ± 1,0	+ 41,2 ±6,30	+ 28,3 + 5,4
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	+ 0,44 ± 0,2	+ 10,4 + 0,67	+ 9,18+1,21

Примечание: «•» - отличие статистически значимо в сравнении с группой «РЬ» ($P < 0,05$)

Неслучайно у крыс, получавших свинец без защиты, между содержанием свинца в крови и его почечной экскрецией наблюдалась значимая отрицательная корреляция (г = - 0,577), которая резко ослаблялась при любой защите. Это еще раз подтверждает положение об условности подразделения биопрофилактики на токсикокинетическую и токсикодинамическую.

Как видно из данных, приведенных в таблице 4.3, (а также таблицах 1-2 и 23-30 Приложения), несмотря на близкое снижение содержания свинца в крови под влиянием всех сравниваемых протекторов, токсикодинамиче- ская эффективность их действия не вполне совпадает. Хотя межгрупповые различия, как правило, недостаточно значимы статистически, однако, нельзя не отметить, что по большинству показателей наименее эффективно изолированное применение пектина (таблицы 24-25 Приложения). В частности, профилактический прием пектина на фоне 4-х или 6-недельной затравки ацетатом свинца способствовал статистически значимой коррекции или

Sulfatonic®

нормализации не более 3-5 показателей. В то же время, по антианемическому действию, по нормализующему влиянию на окислительно- восстановительные процессы (судя по активности СДГ), а также на кальциевый обмен (судя по концентрации Са в сыворотке) наиболее эффективно комплексное применение трёх протекторов.

Это свидетельствует в пользу того, что торможение развития интоксикации зависит не только от снижения задержки свинца в организме, но и от влияния на резистентность последнего к токсическому действию металла. Важно также то, что глутаминат натрия (действующий именно по этому принципу) при изолированном применении по защитной эффективности наиболее близок к этому комплексу. Даже при использовании ГН в комплексе с пектином без кальция он оказывает благоприятное действие на такие показатели состояния организма, как уровень эритроцитов и гемоглобина в крови, активность СДГ лимфоцитов, длительность гексеналового сна, суточное содержание 8-AJIK и копропорфирина в моче и адениловых кислот в эритроцитах крови (таблица 27 Приложения).

Наименее эффективное изолированное применение пектина по токсикодинамическим показателям, возможно, связано с определенными негативными особенностями действия природных энтеросорбентов на организм. В экспериментальных и клинических исследованиях [490], направленных на изучение системы гомеостаза у интактных животных и здорового человека, указывается, что после применения природных энтеросорбентов отмечаются снижение массы тела, а также изменение некоторых биохимических показателей крови (уменьшение содержания общего белка, глюкозы и холестерина, повышение уровня общих липидов, а также снижение креатининкиназы в сыворотке). Снижение массы тела у животных объясняется сорбцией нутриентов (сахаров, жиров, пектинов) на всех неселективных энтеросорбентах, а

Sulfatonic®

Сопоставление некоторых эффектов разных средств биологической профилактики экспериментальной свинцовой интоксикации

Показатели	Группа крыс, получавшая свинец и :				
	ничего	Пектин	ГН	Са	Пектин + ГН + Са
РЬ в крови, мкг/мл	5,02± 0,72	1,94± 0,21	2,20± 0,38	3,17± 0,66	2,09± 0,27
Ретикулоциты, %о	178,8± 13,5	190,5± 19,3	125,5± 7,5	147,5± 8,9	154,9+ 24,3
Снижение содержания гемоглобина (на г/л)	55,0+ 3,6	53,0+ 7,5	47,2± 4,6	51,1± 5,7	35,6± 4,6
5-АЛК в моче, мкмоль/л	357,0± 37,1	350,2± 44,2	278,9± 25,4	271,6± 25,3	278,9± 32,8
Копропорфирин в моче, нмоль/л	1522,3± 242,6	1266,9± 161,9	680,5± 73,2	935,5+ 146,9	887,6+ 121,9
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	414,0± 7,0	437,0± 16,1	504,2± 1,2	449,9± 17,9	515,6± 14,1
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	1,71+ 0,04	1,86± 0,10	1,81+ 0,06	1,79± 0,08	2,18+ 0,10

также воздействием на процессы пищеварения и всасывания в результате сорбции пищеварительных ферментов и смещения ферментативной активности слизистых наложений.

Поэтому в отдельном эксперименте было испытано действие используемого пектина в той же дозировке, что и во всех вышеприведенных опытах, на группе интактных крыс, получавшей его на протяжении 5,5 недель. Из 20 функциональных и биохимических показателей (таблица 28 Приложения) статистически значимое отклонение от контрольной группы было отмечено только по показателю «длительность засыпания под гексеналом» (которая под влиянием пектина удлинялась, что указывало на развитие процессов возбуждения в нервной системе). Кроме того, обнаруживалась некоторая

Sulfatonic®

тенденция к увеличению уровня СПП, альбумин/глобулинового индекса, содержания SH-групп и восстановленного глутатиона.

Оценивая значимость негативных эффектов пектиновго препарата, следует учесть, что они наблюдались при довольно высокой его дозировке: 1000 мг/кг массы тела крыс, в то время как дети и взрослые принимают пектины в меньших дозах (от 50 до 130 мг/кг). Вместе с тем, результаты изолированного действия пектинов на организм интактных животных, а также их совместного применения с другими биопротекторами на фоне свинцовой интоксикации еще раз указывают на необходимость дополнения средств «токсико- кинетической» биопрофилактики препаратами «токсикодинамической» направленности.

Проведенные эксперименты не подтверждают нередко высказываемого опасения, что пектиновая энтеросорбция может нарушить естественное всасывание из ЖКТ биологически необходимых макро- и микроэлементов. Несмотря на высокую дозировку пектина, содержание цинка, меди, железа и магния в крови крыс, получавших пектин и свинец, было не только не снижено по сравнению с получавшими только свинец (таблица 29 Приложения), но даже повышено. Такое повышение уровня макро- и микроэлементов в крови крыс, получавших пектин, возможно связано с повышенным поступлением их через желудочно-кишечный тракт. Пектин, связывая свинец в толстом кишечнике, способствует всасыванию кальция, магния и железа и усиливает их поток в кровь из желудочно-кишечного тракта. Прием пектина совместно с глутаминатом приближал уровень цинка, меди и кальция к контролю (таблица 29 Приложения).

Результаты, относящиеся к той группе крыс, которая затравлялась свинцом на фоне защиты только повышенной дозировкой кальция, могут рассматриваться в качестве подтверждения литературных сведений (см. Главу 1) о противосвинцовой эффективности последнего. Поэтому данные по этой группе целесообразно представить отдельно в таблице 4.4 (см. также таблицы 30-31 Приложения).

Sulfatonic®

Свинцово-кальциевый антагонизм проявился тем, что свинец в группе, не подвергавшейся какой-либо защите, вызвал статистически значимое снижение среднего содержания Са в крови (таблица 4.1), а также тем, что на объединенном массиве данных по всем 5 «свинцовым» группам между индивидуальными показателями содержания свинца и кальция в крови наблюдалась, хотя и слабая, но статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($r = -0{,}243$; $P < 0{,}05$). При торможении токсического действия свинца в 4-х группах, получавших протекторы, это содержание имело тенденцию к нормализации (таблица 4.3). Интересно, что такая нормализация была полной (а отличие от не защищенной группы - статистически значимым) не у тех крыс, которые получали при действии свинца только глюконат кальция в довольно высокой дозировке, а у тех, которые получали его в комплексе с пектином и ГН, то есть при наиболее существенном подавлении токсического действия свинца, в том числе, на кальциевый метаболизм.

Как указывалось в обзоре литературы, значительная роль в механизме токсического действия свинца отводится нарушению окислительно-восстановительных и биоэнергетических процессов. Своеобразным маркером этих состояний является фермент сукцинатдегидрогеназа - один из ключевых ферментов цикла Кребса, определение уровня которого проводится практически во всех наших опытах. Для выяснения значения взаимосвязи между активностью СДГ и другими показателями состояния организма животных проводился корреляционный анализ. Было показано наличие корреляционных связей активности СДГ с большинством взятых для анализа признаков на объединенном массиве данных по всем «свинцовым группам» при сопоставлении всех групп «свинец» с группой «контроль» (таблица 4.5). Это является свидетельством взаимосвязи биоэнергетического обмена с другими звеньями обменных процессов при сатурнизме.

Sulfatonic®

Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке ацетатом свинца (4 недели) в сочетании с приемом кальция ($x \pm в_x$)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	Свинец	Свинец + кальций
Длительность засыпания под гексеналом Мин	2,61±0,10	1,97±0,31*	2,43±0,60
Ретикулоциты, ‰	23,4±1,80	178,8±13,45*	147,5±8,90*
Длительность гексеналового сна, мин	45,3±3,9	41,4±3,01	46.3±2,90
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2,31±0,20	1,86±0Л6	2,13±0,10
Коэффициент де Ри- тиса	1,23±0,12	0,90±0,15	1,25±0,10
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	0,24±0,01	0,28±0,01*	0,23±0,01*
5-АЛК в моче, мкмоль/л	26,8±4,3	357,0±37,1*	271,6±25,3*
5-АЛК в моче, мкмоль/ сут. кол-во	0,84±0,20	10,8±0,66*	9,12±0,60*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	199,8±23,7	1522,3±242,6*	935,5±146,9*«
Копропорфирин в моче, нмоль/сут.кол-во	5,9±0,60	45,7±6,29*	34,0±5,27*
Свинец в крови, мкг/мл	0,3±0,10	5,02±0,71*	3,17±0,66**

Примечание: «*» - отличие статистически значимо с группой «контроль, «•» - отличие статистически значимо с группой «свинец» ($P < 0,05$)

В целом, из 25 токсикодинамических показателей, регистрировавшихся в исследовании эффективности комплекса биопротекторов, положительный эффект (выражавшийся в статистически значимом благоприятном отличии от не защищенной группы и/или в сближении с соответствующей контрольной величиной) дали только 5 в группе, получавшей пектин, 8 - в группе,

Sulfatonic®

принимавшей ГН, 7 - в группе с приемом Са и 12 - в группе, получавшей весь комплекс (таблица 4.6).

Таблица 4.5

Коэффициенты парной корреляции активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) с некоторыми биохимическими показателями состояния организма при объединении массива данных по всем «свинцовым» группам (n=50)

Показатели		Коэффициент корреляции
Активность СДГ лимфоцитов	С1Ш	0,489*
	Норковый рефлекс	0,341*
	Длительность гексеналового сна	0,650*
	Общий белок в сыворотке крови	0,180
	Альбумины в сыворотке крови	0,052
	Альбумин/глобулиновый индекс	0,101
	Активность АлТ в сыворотке крови	- 0,266*
	Активность АсТ в сыворотке крови	- 0,264*
	Коэффициент де Ритиса	0,819*
	МДА в сыворотке крови	- 0,074
	5-АЛК в моче	- 0,232*
	Копропорфирин в моче	- 0,276*
	Кальций в сыворотке крови	- 0,233*

Примечание: «*» - наличие статистически значимой корреляции ($P < 0,05$)

Сравнительная эффективность изучаемых биопротекторов при изолированном и комплексном их применении была оценена дополнительно с помощью математического анализа на основе теории распознавания образов. Как указывалось в главе 2, в данном случае был применён пошаговый дискриминантный анализ, основанный на комплексе признаков, включавшиг как показатели, более или менее специфичные для свинцовой интоксикации (гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, СДГ лимфоцитов, дельта-АЛК, копропорфирин), так и общетоксические (длительность гексеналового сна, норковый рефлекс, общий белок, АсТ, коэффициент де Ритиса, МДА, Са сыворотки). Однако, в этот комплекс не были включены показатели токсикокинетики свинца, поскольку целью анализа было математическое описание тех

Sulfatonic®

особенностей состояния, или «обобщённого статуса» организма (ОСО), которые связаны с накоплением в нём свинца, а не само это накопление.

Таблица 4.6

Показатели состояния организма белых беспородных крыс, дающие положительный эффект при изолированном и комплексном воздействии биопротекторов на фоне субхронической затравки ацетатом свинца

Показатели	эиопротекторы				
	ГН	Пектин	Кальций	ГН+пек- тин	ГН +пектин +кальций
Норковый рефлекс		+		+	
Длительность засыпания под гексеналом			+		+
Гемоглобин крови	+			+	+
Эритроциты	+			+	+
Ретикулоциты	+		+		+
Глобулины в сыворотке крови					+
Активность АсТ в сыворотке крови	+	+	+		+
Коэффициент де Ритиса	+		+		+
МДА в сыворотке крови		+	+		+
Активность СДГ лимфоцитов	+			+	+
Кальций в сыворотке крови		+			+
5-АЛК в моче	+		+	+	+
Копропорфирин в моче	+	+	+	+	+
Общее количество положительных сдвигов	8	5	7	6	12

Примечание: показатели со знаком «+» являются статистически значимыми в сравнении с группой «свинец» и/или приближаются к показателям группы «контроль»

Sulfatonic®

Следует отметить также, что такое описание проводилось по состоянию на конец затравки, а не по более информативным сдвигам по сравнению с исходными показателями. Несмотря на это, анализ показал, что «ОСО» крыс надёжно дискриминируется не только при сопоставлении всех групп «свинец» с группой «контроль», но и при сопоставлении группы «свинец без протекторов» с любой группой «свинец + протектор» на основе как всего комплекса признаков, так и каждого из названных выше субкомплексов.

При этом «ОСО», описываемый всем комплексом признаков, в группе, получавшей комбинированную биопрофилактику, надёжно дискриминируется от «ОСО» в любой из групп, получавших один биопротектор. Если же положить на одну ось численную оценку «удалённости» каждой из групп от группы «свинец без протекторов» при их попарном сопоставлении на основе всех 13 признаков, расположенных в порядке информативности (т.н. расстояние Махалонобиса), то видно, что эта удалённость максимальна как раз для группы, получавшей все 3 биопротектора. Ближе к точке «свинец без протекторов» лежит точка «свинец плюс глутаминат», и ещё ближе - точки «свинец плюс кальций» и «свинец плюс пектин», расположенные на малом расстоянии друг от друга (таблица 32 Приложения, рис. 4.1).

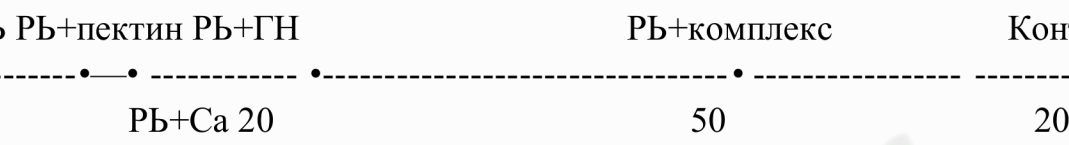


Рис. 4.1. Расстояние Махалонобиса между группой «РЬ» и группами «РЬ+биопротектор» по всему набору показателей интоксикации

Таким образом, дискриминантный анализ подтверждает, что наибольший защитный эффект в этом эксперименте дала комбинированная биопрофилактика свинцовой интоксикации. Другие примеры, рассматривающие

Sulfatonic®

сравнительную эффективность изолированного и комплексного применения биопротекторов, приводятся в разделе 4.2 данной главы.

Как упоминалось в начале данной главы, определенный интерес представляло исследование возможности использования меди, как металла-антагониста свинца, для торможения его токсических эффектов (Глава 2).

Результаты проведенного эксперимента показали, что введение с питьём меди интактным животным практически не влияло на большинство изучаемых показателей функционального состояния организма (таблица 4.7 и таблица 33 Приложения), но регистрировалось снижение уровня копро- порфирина в моче и активности церулоплазмина в сыворотке крови. По- видимому, избыточное потребление меди оказывало ингибирующее влияние на синтез церулоплазмина. Аналогичный эффект был отмечен Н.С. Салий [382], исследовавшим влияние различных доз меди, поступающих с диетой у крыс, на активность церулоплазмина. Было показано, что доза меди 35 мкг/кг повышает его активность, а 350 мкг/кг (т.е. близкая к используемой нами) уже ведет к ее снижению. Снижение содержание копропорфирина в моче отмечается в литературе при повышенном поступлении меди в организм в экспериментах на лабораторных животных [103].

У подопытных крыс, получавших ацетат свинца (таблица 4.7 и таблица 33 Приложения), отмечались статистически значимые сдвиги как специфических (снижение гемоглобина, эритроцитов, повышение ретикулоцитов в крови, копропорфирина и 5-АЛК в моче), так и общетоксических (повышение СПИ и уровня АсТ в сыворотке крови, снижение активности СДГ лимфоцитов крови, содержания общего белка, альбуминов и альбумин- глобулинового индекса в сыворотке крови) показателей его вредного действия на организм. Кроме того, наблюдалась выраженная тенденция к повышению уровня церулоплазмина в сыворотке крови.

Пероральное введение меди на фоне внутрибрюшинной затравки свинцом способствовало в основном коррекции показателей специфического

Sulfatonic®

Таблица 4.7
Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке ацетатом свинца (4 недели) в сочетании с приемом биотических доз меди ($x \pm в_x$)

Показатели	Группы крыс, получавшие:			
	Воду	Медь	Свинец	Свинец + медь
Гемоглобин в крови, г/л	143,5 ±4,3	143,6 ± 14,4	91,0 ±9,3*	100,9 ±4,08*
Ретикулоциты, ‰	26,2 ±4,54	27,3 ±4,14	113,5 ± 19,4*	92,6 ± 11,2*
СПП, сек.	11,0 ±0,64	12,2 ± 1,30	15,2 ± 0,82*	13,1 ± 1,25
БН-группы в сыворотке крови, ммоль/л	0,42 ±0,019	0,41 ±0,016	0,38 ±0,015	0,41 ±0,014
Церулоплазмин в сыворотке крови, мг/л	357,0 ±38,7	126,0 ± 26,3*	582,0 ±110,2	458,0 ±33,4
Копропорфирин в моче, нмоль/л	206,3 ±35,1	65,7 ± 12,7*	1268,4 ±491,2*	676,1 ±75,8*
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0,38 ±0,06	0,9 ± 0,09*	9,4 ± 0,84*	6,8 ±0,81«

Примечание: в данной и следующей таблице: «*» отличие статистически значимо в сравнении с группой крыс, пивших воду; «•» - отличие статистически значимо в сравнении с группой, получавшей свинец ($P < 0.05$)

действия свинца. В частности, повышался уровень гемоглобина и уменьшалось содержание ретикулоцитов в крови, что указывает на усиление процессов кроветворения под влиянием меди. Кроме того, обнаруживалось снижение, соответственно, на 46,7 и 32,6%, концентрации копропорфирина и 8- АЛК в моче (причем, содержание 8-АЛК в моче при приеме меди и свинца статистически значимо ниже, чем при затравке только ацетатом свинца), что также свидетельствует о снижении токсического действия свинца. Помимо указанных тестов, тенденция к нормализации была характерна для таких показателей, как уровень СИЛ, БН-групп и церулоплазмина в сыворотке крови.

Таким образом, прием физиологических (биотических) доз меди при субхроническом поступлении в организм свинца приводит к торможению его

Sulfatonic®

токсических эффектов, что наиболее всего проявляется по специфическим показателям свинцового отравления. Полученные данные дают основание считать целесообразным использование биотических доз меди в комплексе с другими биопрофилактическими средствами для снижения вредного действия свинца на организм и подтверждают целесообразность использования физиологического и токсикологического антагонизма между металлами в качестве одного из методов биологической профилактики.

4.2. Мышьяковая интоксикация

При интоксикации мышьяком был испытан эффект двух комплексов биопротекторов с не полностью совпадающими механизмами и точками приложения предполагаемого защитного действия, что, судя по экспериментам, проведенным при свинцовой интоксикации (см. раздел 4.1), позволяло рассчитывать и в данном случае на потенцирование биопрофилактической эффективности. Поскольку результаты изучения профилактической эффективности глутамината натрия и сапарала при субхроническом мышьяковом отравлении (раздел 3.4 Глава 3) свидетельствовали об умеренном благоприятном влиянии обоих протекторов на токсикодинамику и токсикокинетику мышьяка, представлялось целесообразным изучить их сравнительное действие в составе двух биопрофилактических комплексов:

- глутаминат натрия, пектиновый энтеросорбент и витамин Вь
- сапарал, пектиновый энтеросорбент и витаминно-минеральный ком плекс «Пиковит».

Дозировка глутамината натрия, сапарала и пектинового энтеросорбен- та соответствовали испытанным ранее при свинцовом и мышьяковом отравлении; доза витамина В1 превышала в 4 раза суточную потребность в этом витамине крыс, исходя из возможности повышения потребности в нем при токсическом действии АБ. Препарат «Пиковит» - поливитаминно- минеральное средство

Sulfatonic®

(содержащее в своем составе 10 наиболее важных витаминов: А; D_3; С; Вь B_2; Вб; Bi_2; B_5; никотинамид; фолиевую кислоту, а также кальций и фосфор) - также использовался в дозировке, подобранной, исходя из суточной потребности животных во входящих в него компонентах.

Как видно из таблицы 4.8 и таблицы 34 Приложения, использование первого комплекса оказало благоприятное действие на большинство функциональных показателей состояния организма крыс в отличие от группы, затравлявшейся без биопрофилактики. Если в групе крыс, получавших только мышьяк, отмечались статистически значимые отрицательные отличия от интактного контроля по 9 токсикодинамическим показателям состояния организма, то у животных, защищенных биопрофилактическим комплексом, лишь по трем. В целом, из 20 изученных функциональных показателей (таблица 34 Приложения) положительный эффект комплексной биопрофилактики был виден по 9 из них.

Изолированное применение пектинового энтеросорбента оказывало менее благоприятное действие на показатели токсикодинамики мышьяка, однако по таким тестам как СПП, длительность засыпания под гексеналом, длительность гексеналового сна, активность АсТ и СДГ, содержание SH-групп отмечается четкая тенденция к их нормализации. При изолированном использовании витамина Bi такая тенденция наблюдается по уровню ретикулоцитов, показателям белкового обмена и активности СДГ (таблица 4.8 таблица 34 Приложения).

Содержание мышьяка в печени при применении комплекса заметно снизилось (на 27,5%) в сравнении с животными, получавшими As_20_3 без защиты (таблица 4.8).

Таким образом, вторичным результатом защиты организма явилось благоприятное влияние биопрофилактического комплекса на механизмы, контролирующие токсикокинетику мышьяка.

Sulfatonic®

Таблица 4.8

Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке $A8_2Oз$ (5 мг/кг, в/бр) в течение 5,5 недель в сочетании с биопрофилактическим комплексом: глутаминат натрия (ГН), пектин, витамин В! (х ±

Показатели	Группы крыс					
	Контроль	$АБ_2О_3$ + вода	АБзОз + ГН	АБзОз + витамин В1	$А8_2$0з + пектин	АБзОз + комплекс
СПП, сек.	9,9 ±0,90	11,6 ±0,48	11,8 ± 1,0	12,9 ± 1,14	9,3± 0,7.	9,6 ± 0,77*
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2,27 ±0,16	1,91 ±0,18	2,0 ±0,15	1,71 ±0,10*	2,14 ±0,19	2,20 ±0,15
Длительность гексеналового сна, мин.	69,7 ±7,9	91,3 ±3,5*	80,3 ±5,1	98,0 ±8,5*	71,2 ±6,2*	77,4 ±4,8*
Альбумины, г/л	28,6 ±1,4	35,2 ±2,1*	39,3 ±2,7*	31,4 ±2,4	39,4 ± 1,9*	31,8 ±2.2
Альбумин-глобулиновый индекс	0,56 ±0,04	0,79 ±0,07*	0,95 ±0,13*	0,63 ±0,09	0,94 ± 0,07*	0.72 ±0,08
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/чл	1,97 ±0,08	1,67 ±0,09*	1,78 ±0,11	1,65 ± 0,06*	1,83 ±0,12	1,80 ±0,09
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	579,7 ± 10,2	387,5 ±11,3*	512,3 ± 17,2**	498,2 ± 17,8*	445,0 ±12,2**	619,0 ±31,4*
БН-группы в гемолизате крови, ммоль/л	0,28 ±0,02	0,42 ±0,03*	0,32 ±0,04	0,36 ± 0,02*	0,34 ±0,02**	0,27 ± 0,02*
АБ в печени, мкг/г сух. ткани	3,25 ± 1,68	56,0 ± 11,7*				40,6 ±2,76*

Примечание: в данной и последующих таблицах главы: «*» - отличие статистически значимо в сравнении с группой «контроль» ; «•» - отличие статистически значимо в сравнении с группой «АэгОз» или «К2СГ2О7» (Р < 0,05)

Sulfatonic®

В целом, можно заключить, что биопрофилактический комплекс, включающий в себя глутаминат натрия, пектиновый энтеросорбент и витамин $B_ь$ приводит к более значительному ослаблению токсического действия мышьяка на организм, чем каждый из его компонентов в отдельности (таблица 4.9). Таким образом, теоретическое предположение о возможном потенцировании защитных эффектов подтвердилось также, как и при свинцовой интоксикации, на примере мышьякового отравления. Поэтому в дальнейших экспериментах не проводилось изучения сравнительных изолированных и комбинированных эффектов препаратов, а всегда испытывались только биопрофилактические комплексы в целом.

Результаты испытания эффективности второго биопрофилактического комплекса, состоящего из сапарала, свекловичного энтеросорбента и витаминно-минерального препарата «Пиковит», представлены в таблице 4.10 и таблице 35 Приложения, из которых видно, что его применение дает некоторую тенденцию к благоприятному влиянию на состояние функциональных систем организма, например, нервной системы (судя по показателю «норковый рефлекс»), системы красной крови (по данным содержания гемоглобина и эритроцитов в крови), ферментообразующей функции печени (уровень коэффициента де Ритиса), а также на содержание 8Н-групп и пировиноградной кислоты в крови. Однако статистически значимых различий не обнаруживалось. Показатели токсикокинетики мышьяка в данном опыте не изучались Таким образом, данный комплекс оказывал менее выраженный защитный эффект.

Как известно, мышьяк относится к веществам, обладающим канцерогенным действием. В связи с этим немаловажное значение имеет исследование возможности снижения опасности его мутагенного (соответст венно, канцерогенного) эффекта. Результаты исследования антимутагенной эффективности обоих биопрофилактических комплексов, проведенного по микроядерному тесту, представлены в таблицах 4.11 и 4.12.

Sulfatonic®

Таблица 4.9
Показатели состояния организма крыс, имеющие положительный эффект при изолированном и комплексном воздействии биопротекторов на фоне субхронической затравки АэгОз

Показатели	Биопротекторы			
	Глутаминат	Пектин	Витамин В]	Комплекс
СПП		+		+
Длительность засыпания под гексеналом		+		+
Длительность гексенало-вого сна	+	+		+
Альбумины в сыворотке крови			+	+
Глобулины в сыворотке крови			+	
Альбумин/глобулиновый индекс			+	+
Активность АлТ в сыво ротке крови				+
Активность АсТ в сыво ротке крови	+	+		+
Активность СДГ лим фоцитов	+	+	+	+
8Н-группы в гемолизате крови	+	+		+
Ретикулоциты			+	
Общее количество по ложительных сдвигов	4	6	5	9

Примечание: показатели со знаком «+» являются статистически значимыми в сравнении с группой АэгОз и/или приближаются к группе «контроль»

Как видно из полученных результатов, при затравке оксидом мышья- ка-Ш в дозе 5 мг/кг наблюдается выраженная тенденция к увеличению числа микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга крыс по сравнению с интактными животными. Введение каждого из профилактических средств ведет к некоторому их снижению, однако, статистически

Sulfatonic®

Таблица 4.10
Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке АвгОз (4 мг/кг, в/бр) в сочетании с биопрофилактическим комплексом: сапарал, пектиновый энтерособент, витаминно-минеральный препарат «Пиковит» ($x \pm в_x$)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	AS_2O_3	AS_2O_3 + биокомплекс
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	10,3±1,33	15,1±1,75*	11,8±1,17
Гемоглобин в крови, г/л	154,6±3,34	143,0±4,32*	147,1±3,0
12 Эритроциты, 10 /л	4,8±0,20	4,24±0,17*	4,38±0,16
Ретикулоциты, %о	24,8±2,60	30,1±2,70	25,1±3,15
Коэффициент де Ритиса	1,54±0,13	1,20±0,09*	1,36±0,08
8Н-группы в сыворотке крови, ммоль/л	0,32±0,16	0,43±0,02*	0,40±0,015*
Пировиноградная кислота в крови, мкмоль/л	249,9±33,4	160,3±12,6*	185,5±24,4

Таблица 4.11
Частота микроядер в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга крыс при субхроническом внутрибрюшинном введении оксида мышьяка (III) в дозе 5 мг/кг и биопрофилактического комплекса: глутаминат натрия, пектин, витамин Bj ($x \pm s_x$)

Группы	Число животных	Число микроядер на 1000 ПХЭ (min - шах)
Контроль	10	5,80 ±0,78 (2-10)
Мышьяк	8	7,50 ±0,95 (4-12)
Мышьяк + витамин В1	8	6,00 ± 1,18(4-12)
Мышьяк + пектин	8	6,25 ±0,86 (4-10)
Мышьяк + глутаминат натрия	10	5,40 ± 1,03 (2-10)
Мышьяк + биокомплекс	9	4,44 ±0,81 (2-9)*

Примечание: «•» - отличие статистическо значимо с группой «мышьяк» ($P < 0,05$)

Sulfatonic®

Таблица 4.12
Частота микроядер в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга крыс при субхроническом внутрибрюшинном введении оксида мышьяка (III) в дозе 4 мг/кг и биопрофилактического комплекса: сапарал, пектин, «Пиковит» ($x \pm s_x$)

Группа	Число крыс	Число микроядер на 1 ООО ПХЭ (min - max)
Контроль	8	3,75 ±0,83 (1-6)
Контроль на комплекс: пектин, сапарал, «Пиковит»	7	4,86 ±0,81 (2-7)
Мышьяк	9	6,22 ±0,62 * (4-9)
Мышьяк + биокомплекс	8	6,43 ±0,92 (4-10) *

Примечание: «*» отличие статистически значимо с группой «контроль» ($P < 0,05$)

значимым в сравнении с группой «мышьяк» уменьшение числа микроядер становится лишь при использовании полного комплекса препаратов (таблица 4.11). Применение второго комплекса профилактических средств не оказало нормализующего влияния на частоту микроядер. Эти результаты согласуются с приведенными выше в том отношении, что глутаминат-содержащий комплекс оказался более эффективным, чем комплекс с заменой глутамината сапаралом, и по показателям антимутагенного действия.

Можно предположить, что этот эффект связан не со специфическим антигенотоксическим действием комплекса, а скорее с влиянием на токсико-кинетические процессы, приводящие к уменьшению дозы металла-мутаген. в клетках-мишенях, что не снижает практической значимости результата.

Таким образом, исследования по испытанию средств, тормозящих общетоксическое и антимутагенное действие мышьяка, свидетельствуют о более выраженной защитной эффективности комплекса препаратов, в состав которого входит глутаминат натрия (поскольку пектиновый энтеросорбент и витамин $B_ь$ включенный также в препарат «Пиковит», являются составляющими обоих комплексов). Возможно, это указывает на значение специфического механизма благоприятного действия, не только витамина $B_ь$ но и глутамината на токсикодинамику мышьяка, в отличие от сапарала, защитный

Sulfatonic®

эффект которого, по-видимому, связан только с общими адаптационными механизмами по типу СНГТС.

4.3. Хромовая интоксикация

По аналогии с биологической профилактикой свинцовой и мышьяковой интоксикации, было предположено, что и при воздействии хрома комплекс биопротекторов, имеющих разные точки приложения защитного действия, может дать более высокий эффект, чем один только глутаминат или сапарал. Приведенные в разделе 3.4 Главы 3 результаты, свидетельствовали о несколько большей защитной эффективности изолированного применения сапарала при хромовой интоксикации по сравнению с глутаминатом. Кроме того, сапарал доступен в официнальной форме, разрешенной для применения в детском возрасте. Поэтому именно растительный адаптоген сапарал был выбран в качестве компонента биопрофилактического комплекса, в который были включены также пектиновый (свекловичный) энтеросорбент и поливитаминно-минеральный препарат «Пиковит» в дозировках, использованных в предыдущих экспериментах.

В качестве токсического фактора использовался 6-валентный хром (в виде бихромата калия), имеющий большее распространение как техногенный загрязнитель производственной и окружающей среды в отличие от 3-валентного.

Как видно из таблицы 4.13 и таблицы 36 Приложения, при действии этого комплекса на фоне затравки бихроматом калия отмечалась тенденция к нормализации 6 из 22 исследуемых показателей (показатель «норковый рефлекс», содержание гемоглобина, эритроцитов, ЭН-групп, длительность гексеналового сна, активность СДГ), относящихся к различным системам организма. При этом два из них (норковый рефлекс и эритроциты) были статистически значимо выше в сравнении с животными, затравлявшимися хромом

Sulfatonic®

Таблица 4.13
Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке $K_2Cr_2O_7$ (6 мг/кг, в/бр) в сочетании с биопрофилактическим комплексом: сапарал, пектиновый энтеро- сорбент, витаминно-минеральный препарат «Пиковит» ($x \pm в_x$)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	$K_2Cr_2O_7$	$K_2Cr_2O_7$ + Комплекс
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	10,3±1,33	15,3±1,78*	9,3±0,58*
Гемоглобин в крови, г/л	154,6±3,34	131,4±3,76*	138,5±4,55*
Эритроциты, 10^{12}/л	4,8±0,20	3,8±0,16*	4,2±0,08**
Длительность гексенало-вого сна, мин.	79,0±5,05	92,7±7,04	86,2±3,77
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфо цитах	724,3±28,0	537,5±29,4*	661,6±43,7
8Н-группы в гемолизате крови, ммоль/л	0,32±0,16	0,40±0,022*	0,38±0,019*

Примечание: «*» - отличие статистически значимо с группой «контроль»; «•» - отличие статистически значимо с группой «К2СГ2О7» ($P < 0,05$)

без биопротекторов. Показатели токсикокинетики в данном эксперименте не изучались.

Исследование эффективности данного комплекса в микроядерном тесте показало, что число микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга (на 1 ООО ПХЭ) под влиянием бихромата калия имеет тенденцию к увеличению, однако это различие не является статистически значимым (3,75±0,83 - в контроле и 5,57±0,62 - в опыте, $P < 0,1$), т.е. мутагенное действие хрома в данном случае оказалось слабовыраженным. Использование биопрофилактического комплекса не приводило к снижению числа микроядер (6,43±1,27, $P < 0,1$) в ПХЭ.

Следует учесть, что эффект любого биопрофилактического воздействия по какому бы то ни было показателю обычно бывает трудно уловить, если сдвиг этого показателя под влиянием вредного фактора выражен недостаточно

Sulfatonic®

сильно, как это и имеет место в данном случае. Причиной же недостаточной выраженности мутагенного действия хрома, вероятно, является высокая токсичность использованной дозировки, при которой мутагенный эффект может стираться.

Противотоксическое же защитное действие испытанного биопрофилактического комплекса выражено в значительно большей степени, чем при изолированном применении сапарала и при хромовом отравлении (раздел 3.4 Главы 3). Это еще раз указывает на важность использования в составе биокомплексов протекторов с различными точками приложения защитного действия.

Р е з ю м е

На примере субхронических интоксикаций свинцом, мышьяком или хромом рассмотрена эффективность применения комплексов биопротекторов, включающих препараты с различными механизмами действия.

Судя по экспериментальным данным, комплексный прием глутамината натрия, пектинового энтеросорбента и кальция на фоне субхронической затравки ацетатом свинца оказывают более выраженный благоприятный эффект на показатели токсикодинамики и токсикокинетики свинца, чем изолированное применение каждого из названных средств. К положительному для организма изменению токсикокинетики, результатом которого является снижение содержания свинца в крови, приводит не только связывание этого металла в кишечнике энтеросорбентом и уменьшение его всасывания за счет конкурентного действия кальция, но и повышение неспецифической сопротивляемости организма под влиянием глутамината. Аналогичный вывод о большей эффективности комплексного использования биопротекторов сделан по результатам биопрофилактики мышьяковой интоксикации, где пока-

зано, что использование комплекса глутамината натрия с витамином B] и пектиновым (свекловичным) энтеросорбентом оказывает наиболее выраженное

Sulfatonic®

корригирующее действие на токсикодинамику мышьяка, приводит к снижению содержания его в печени, а также способствует повышению антимутагенной резистентности организма.

Растительный адаптоген сапарал на фоне хромовой интоксикации (6-валентным хромом) оказывает благоприятное действие на функциональное состояние организма, которое усиливается при сочетании его с пектиновым (свекловичным) энтеросорбентом и витаминно-минеральным препаратом «Пиковит».

Результаты оценки комплексной биопрофилактики изолированных интоксикаций указывают на то, что сочетание различных биопротекторов, имеющих не совпадающие точки приложения защитного действия и/или его основных механизмов, повышает эффективность биологической профилактики.

5. КОМПЛЕКСНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОПРОФИЛАКТИКА КОМБИНИРОВАННЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ МЕТАЛЛАМИ

Для среды обитания в промышленных зонах Уральского региона, а также других территорий с развитыми металлургическими, химическими и т.д. производствами, характерно загрязнение не одним каким-либо, а комбинацией стойких поллютантов. Современной токсикологии хорошо известно, что токсический эффект подобных комбинаций качественно и количественно зависит от сложных взаимодействий между входящими в них веществами [150, 151, 159]. Эти взаимодействия могут вести к простой суммации, синергизму (потенцированию), независимому действию или к нередко наблюдаемому антагонизму. Поэтому, чем больше компонентов входит в комбинацию, тем сложнее прогнозировать итоговый эффект. Включение в этот процесс биопротектора или, тем более, комплекса биопротекторов разного механизма действия делает результат ещё менее прогнозируемым.

Поэтому положительные результаты экспериментальной биопрофилактики изолированных интоксикаций (обоснованные в главах 3 и 4 на при

Sulfatonic®

мере свинца, мышьяка и хрома), хотя и необходимы для выбора средств, включаемых в комплекс биопротекторов от действия комбинации металлов, однако не гарантируют положительного эффекта при комбинированной токсической экспозиции в конкретных её условиях и требуют специальной экспериментальной проверки.

Для экспериментального моделирования хронических воздействий, которым подвергается население (и, в частности, детское) конкретного города в данных исследованиях ориентировались на средние показатели соотношения между металлами-загрязнителями в почве данного города (или определённой зоны), исходя из того, что загрязнение почвы является наиболее стабильным и позволяет использовать усреднённые данные загрязнения среды в целом за ряд лет (см. Главу 2). Для развития хронических интоксикаций такой подход наиболее важен. Кроме того, почвенно-пылевая экспозиция, как уже упоминалось ранее, играет также особую роль именно для детей.

В данной главе рассматриваются два вида комбинаций, включающих по 4 металла, основными из которых являются свинец, мышьяк и кадмий. Однако, в одну из них включается в качестве превалирующего компонента хром, а в другую - медь. Именно такой состав комбинаций характерен для двух различных городов Свердловской области (Первоуральск и Красно- уральск).

Что касается входящего в состав комбинации кадмия, в отношении которого используемые профилактические средства не изучались, то принадлежность его к группе тяжелых металлов, близость токсикодинамических и токсикокинетических закономерностей, в частности, к свинцу [96, 148], а также очень незначительная доля в составе комбинации, может быть основанием для применения и к кадмию аналогичных биопротекторов.

Sulfatonic®

5.1. Комбинация металлов: хром-свинец-мышьяк-кадмий

Анализ результатов исследований по эффективности различных профилактических средств при свинцовой, хромовой и мышьяковой интоксикации позволили применить для профилактики комбинированной интоксикации хромом-мышьяком-свинцом-кадмием биопрофилактический комплекс (ВПК), состоящий из сапарала (в связи с преобладанием в составе комбинации хрома, в отношении которого именно сапарал дал наиболее положительные эффекты), пектинового (свекловичного) энтеросорбента и витамин- но-минерального препарата «Пиковит».

Растительный адаптоген сапарал, используемый в данном комплексе, в опытах на организменном уровне (in vivo) на модели свинцового отравления в экспериментах не испытывался. Вместе с тем, проведенные нами опыты (in vitro) по исследованию эффективности его в эксперименте на культуре перитонеальных крысиных макрофагов показали, что преинкубация их с сапарадом, так же как и с глутаминатом натрия, статистически значимо повышает резистентность этих клеток к цитотоксичности оксида свинца (см. Главу 6).

Содержание металлов-компонентов в смеси рассчитывали по среднему содержанию их в почвах 2-х микрорайонов города Первоуральска (Свердловская область) - поселков «Динас» и «Хромпик» (см. Главу 2). Вводимая доза включала по веществу: $K_2Cr_20_7$ - 4,72; $PB(CH_3C00H)_2xЗH_20$ - 0,064; $Аб_20з$ - 0,0078; $C<1C1_2$ - 0,00096 (мг/кг); по металлу, соответственно, 0,835 - 0,035 - 0,0029 - 0,0004 (мг/кг). Эта смесь вводилась крысам внутрибрю- шинно 4 раза в неделю в течение 6 недель.

Субхроническая 6-недельная затравка крыс комбинацией металлов (в виде раствора) приводила к развитию выраженной интоксикации, признаками которой явились многочисленные статистически значимые сдвиги следующих показателей: норковый рефлекс, длительность засыпания под гексе- налом, содержание гемоглобина, ретикулоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в крови,

Sulfatonic®

МДА и восстановленного глутатиона в сыворотке, БН-групп в гемо- лизате крови, активность СДГ в лимфоцитах. Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению альбумин-глобулинового индекса, длительности гексе- налового сна, содержания 8-АЛК в моче (таблица 5.1 и таблица 37 Приложения).

Введение в организм животных биопрофилактического комплекса способствовало полной или частичной нормализации большинства перечисленных функциональных показателей, сдвиги которых имели место при воздействии комбинации без протекторов.

Как видно из таблицы 5.1, статистически значимая нормализация отмечалась для таких показателей, как «норковый рефлекс», содержание нейтрофилов и лимфоцитов в крови, МДА в сыворотке крови и активность СДГ лимфоцитов; к уровню нормы приближались альбумин-глобулиновый индекс, уровень восстановленного глутатиона в сыворотке крови, содержание

Sulfatonic®

Таблица 5.1

Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке комбинацией металлов (хром-свинец-мышьяк-кадмий)) в сочетании с биопрофилактическим комплексом: сапарал. пектин, препарат «Пиковит» ($x \pm э_x$)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	Комбинация металлов	Комбинация металлов + биокомплекс
«Норковый рефлекс», кол-во загляд. за 3 мин.	10,3 ± 1,33	16,0 ±1,97*	10,3 ± 1,45»
Гемоглобин в крови, г/л	154,6 ±3,34	134,8 ±3,73*	142,1 ±2,21*
1 л Эритроциты, 10 /л	4,8±0,20	4,5 ± 0,24	4,7 ± 0,24
Нейтрофилы, %	37,0 ±0,88	26,6 ±2,36*	36,3 ±2,17»
Лимфоциты, %	59,0 ± 0,75	70,8 ±3,19*	60,6 ± 1,59»
Альбумин/глобулиновый индекс	0,68 ± 0,07	0,73 ± 0,066	0,67 ± 0,083
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4,67 ± 0,20	4,0 ±0,12*	4,40 ±0,10»
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	724,3 ± 28,0	614,6 ±25,3*	743,5 ± 54,5»
Восстановленный глутатион в сыворотке крови, мкмоль/л	750,4 ± 40,0	582,8 ±58,4*	709,7 ± 96,6
5-АЛК в моче, мкмоль/л	4,8 ± 0,66	16,5 ± 1,06	15,0 ±0,65

Примечание: в данной и последующих таблицах главы:

«*» - отличие статистически значимо от группы «контроль»,

«•» - отличие статистически значимо от группы «комбинация металлов» ($P < 0,05$)

гемоглобина, эритроцитов в крови и 8-АЛК в моче. Однако, по таким показателям, как содержание ретикулоцитов, длительность засыпания под гексеналом, активность АсТ и АлТ, уровень 8Н-групп в сыворотке и ПВК в крови, коррекция практически не обнаруживалась (таблица 37 Приложения.).

Определение содержания макро- и микроэлементов в крови крыс, затравлявшихся комбинацией металлов, выявило резкое повышение уровня

Sulfatonic®

хрома (в 21,3 раза) и свинца (в 2 раза). По сравнению с ними, у животных, на фоне затравки получавших защитный комплекс, регистрировалось снижение уровней хрома и свинца в крови, соответственно, на 21,3 и 26,7%, что свидетельствует о положительном токсикокинетическом эффекте комплекса. Концентрации в крови таких жизненно необходимых элементов, как медь, магний, железо и кальций, как под влиянием комбинации металлов, так и при приеме только одного защитного комплекса, значительных изменений не претерпевали (таблица 5.2).

В данном эксперименте прием биокомплекса вызывал даже некоторое повышение уровня кальция, меди и железа у крыс, получавших его на фоне затравки комбинацией металлов, что, возможно, связано с повышенным поступлением их через желудочно-кишечный тракт под влиянием пектина. Связывая тяжелые металлы в кишечнике, пектин способствует всасыванию Ca, Cи и Fe и усиливает их поток в кровь из желудочно-кишечного тракта. Во всяком случае, важным является отсутствие вызывающего опасения снижения жизненно необходимых металлов в крови. Аналогичные данные были получены при изолированном приеме пектина на модели свинцовой интоксикации (см. Главу 3).

На примере данного эксперимента нельзя не отметить, что многие из перечисленных в таблице 5.1 показателей, относятся к тестам, характеризующим состояние неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) [72, 73, 82, 140, 183,221].

В частности, о повышении адаптационных возможностей организма свидетельствует увеличение активности одного из важных ферментов биоэнергетического обмена - сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови. Сопряженно с ключевыми ферментами окислительного метаболизма функционирует система глутатиона, которая принимает участие в молекулярных ме-

Sulfatonic®

ханизмах формирования неспецифической резистентности к воздействию вредных факторов. Увеличение содержания воостановленного глутатиона в

Таблица 5.2

Содержание макро- и микроэлементов (мкг/мл) в крови крыс, получавших на фоне субхронической затравки комбинацией металлов (хром- свинец-мышьяк-кадмий) биопрофилактический комплекс ($x \pm в_x$)

Элементы	Группы крыс			
	Контроль	Контроль на комплекс	Комбинация металлов	Комбинация металлов + комплекс
Медь	1,09±0,21	1,14±0,17	1,15±0,13	1,54±0,23
Хром	0,15±0,06	0,12±0,05	3,20±0,38*	2,52±0,54*
Магний	33,5±5,64	26,5±3,59	27,7±4,76	28,6±3,52
Железо	181,0±40,0	190,0±61,0	242,0±33,3	313,0±86,7
Свинец	0,076±0,029	0,071±0,04	0,15±0,046	0,11±0,038
Кальций	56,3±11,1	64,2±7,1	63,5±4,96	74,6±7,82

сыворотке крови до контрольного уровня при введении комплекса профилактических средств на фоне затравки свидетельствуют о формировании защитной реакции. Прием комплекса оказывает также положительное влияние на функциональное состояние ЦНС (судя по нормализации показателя «норковый рефлекс»). Увеличение уровня малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, относящегося к показателям перекисного окисления ли- пидов, на фоне затравки комбинацией металлов с одновременным введением комплекса, также может рассматриваться в качестве показателя повышения адаптационных возможностей организма через антиокислительную систему.

Прием биопрофилактического комплекса приводит также к нормализации содержания форменных элементов белой крови - нейтрофилов и лимфоцитов. Как известно, увеличение числа лимфоцитов и снижение нейтрофилов ниже нормы характерно для явления переактивации организма и свидетельствует о низкой резистентности и плохой адаптации. Наоборот, сохранение числа лимфоцитов и нейтрофилов в пределах нормы указывает на формирование реакции тренировки и активации и соответствует высокой ре-

Sulfatonic®

зистентности [73]. Как отмечают Л.Х. Гаркави и соавт. (1990), именно на этой стадии функционального состояния организма возможно повышение противоопухолевой резистентности. Подтверждением этого может явиться обнаруженный антимутагенный эффект испытанного комплекса в микроядерном тесте на фоне затравки комбинацией металлов. Три металла из этой комбинации (хром, мышьяк и кадмий) обладают канцерогенным действием, причем, активность в микроядерном тесте не характерна только для кадмия [96].

Однако по данным их изолированной мутагенности (см. Главу 4) невозможно составить картину комбинированного влияния этих металлов на организм [751]. Например, проведенный Ма е. а. (1992), анализ мутагенного эффекта изолированного действия мышьяка и свинца, а также их комбинаций в различных пропорциях, показал, что эффект комбинированного действия металлов ниже суммы эффектов изолированного действия, т.е. для данной ситуации имеет место антагонизм.

В связи с этим была предпринята попытка исследования генотоксического эффекта изучаемой комбинации металлов и оценки антимутагенной эффективности биопрофилактческого комплекса.

Испытание антимутагенного эффекта биопрофилактического комплекса, проведенное на микроядерном тесте, выявило, что воздействие комбинации металлов приводит к статистически значимому увеличению частоты микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга крыс (таблица 5.3). Однако воздействие на фоне затравки животных комплексом биопротекторов способствует уменьшению числа микроядер, что свидетельствует об определенном снижении мутагенного (соответственно, канцерогенного) эффекта.

К трактовке этого результата полностью относится сказанное выше по поводу результатов, полученных с мышьяком.

Таблица 5.3

Sulfatonic®

Частота микроядер в иолихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга крыс при субхроническом внутрибрюшинном введении комбинации из металлов (хром-свинец-мышьяк-кадмий) в сочетании с введением биопрофилактического комплекса: сапарал, пектин, препарат «Пиковит» ($x \pm в_x$)

Группы	Число животных	Число микроядер на 1000 ПХЭ (тт - тах)
Контроль интактный	8	3,75 ± 0,83 (1-6)
Контроль на биокомплекс	7	4,86 ±0,81 (2-7)
Комбинация металлов	9	6,55 ±0,72 (4-10)*
Комбинация металлов + Биокомплекс	8	4,71 ± 0,69 (2-9)

Примечание: «*» - изменение статистически значимо в сравнении с контролем ($P < 0,05$)

В данном эксперименте также наблюдали благоприятное влияние комплекса препаратов на токсикокинетические процессы Возможно, это приводит к снижению содержания мутагенов (в частности, свинца и хрома) в клетках-мишенях, которыми в данном микроядерном тесте являются клетки эритроцитарного ростка костномозгового кроветворения, с чем можно и связать антимутагенный эффект биопрофилактики.

Таким образом, применение биопрофилактического комплекса, состоящего из сапарала, пектинового (свекловичного) энтеросорбента и поливитаминно-минерального препарата «Пиковит», при выраженной комбинированной интоксикации хромом, свинцом, мышьяком и кадмием оказывает благоприятное влияние на состояние функциональных (токсикодинамических) показателей организма, снижает концентрацию хрома и свинца в крови, а также уменьшает опасность мутагенного эффекта комбинации металлов.

5.2. Комбинация металлов : медь-свинец-мышьяк-кадмий

Необходимой основой биопрофилактического комплекса для комбинации металлов медь-свинец-мышьяк-кадмий, судя по рассмотренным в главах 3 и 4 экспериментальным данным, должно было быть использование

Sulfatonic®

следующих средств: адаптогена, пектинсодержащего энтеросорбента и поливитаминно-минерального препарата, желательно с повышением обычно входящей в такие препараты дозы кальция. В то же время, основываясь на результатах экспериментов, проведенных в отношении эффективности глутамината или сапарала при изолированном токсическом действии свинца, хрома и мышьяка трудно с определенностью утверждать, какой из двух этих препаратов, относящихся к средствам неспецифического влияния на организм, окажет более выраженный защитный эффект в условиях комбинированного токсического воздействия. Вместе с тем, как глутаминат, так и сапа- рал, наряду с общим для них адаптогенным действием, могут оказывать различное специфическое влияние на ключевые механизмы токсического действия перечисленных металлов и их сочетания в комбинации.

В связи с этим представлялось целесообразным оценить сравнительную эффективность двух биопрофилактических комплексов (БПК), первый из которых включал глутаминат натрия, пектиновый (свекловичный) энтеросорбент, поливитаминно-минеральный препарат «Пиковит» и кальций, а второй - те же средства, но с заменой глутамината на растительный адапто- ген сапарал. Дозировки всех препаратов, за исключением кальция, были аналогичны тем, что использовались в вышеприведенных экспериментах. Кальций, как добавка в пищевой рацион крыс, принимался в дозе 100 мг/кг в виде препарата «Криокомплекс для детского и диетического питания из скорлупы куриных яиц» (ТУ 9197-015-37232835-98, производитель НПС «Сибиомед», Россия). В состав минеральной части скорлупы из куриных яиц входят в основном соли кальция ($CaCO_3$, CaO, фосфаты) и очень небольшое количество солей других металлов (Mg, Na, Fe, A1). Эта доза была несколько ниже той, которая испытывалась в эксперименте со свинцом, принимая во внимание присутствие кальция в препарате «Пиковит».

Sulfatonic®

Экспериментальную модель субхронической интоксикации создавали путем внутрибрюшинного введения крысам раствора, содержащего соединения меди, свинца, мышьяка и кадмия: C11SO4X5 H2O, РЬ(CH_3COO)2X 3H2O, NaAsC>2 x3 H2O, СёСЬ. Соотношение металлов в смеси рассчитывали по среднему содержанию их в почве г. Красноуральска Свердловской области. Среднее содержание кадмия (по элементу) в почве принималось за 1, а содержание свинца, мышьяка и меди, соответственно, как 10, 10 и 20 (см. Главу 2).

Субхроническая 6-недельная затравка крыс комбинацией металлов (3 раза в неделю внутрибрюшинно в дозе 1/5 $ЛД_{50}$) приводила к развитию умеренно выраженной интоксикации, признаками которой явились статистически значимые сдвиги следующих показателей: Cl111, длительность засыпания под гексеналом, содержание копропорфирина и креатинина в моче. Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению уровня эозинофилов в крови, альбумин-глобулинового индекса, содержания альбуминов в сыворотке крови и снижению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови (таблица 5.4 и таблица 38 Приложения).

Отсутствие статистически значимых сдвигов по таким показателям специфического действия свинца, как содержание гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в крови, 5-АЛК в моче, а также уровень активности СДГ и содержание кальция в сыворотке крови (что ранее всегда отмечалось в экспериментах с изолированным воздействием свинца или, как было показано выше, его комбинации с хромом, мышьяком и кадмием), скорее всего свидетельствует не о низкой дозе свинца в вводимой комбинации, а о проявлении антагонизма между металлами в ее составе, в особенности, при преобладании в нём меди.

Из литературных источников [103, 363] известно, что определяющим типом комбинированного действия меди и свинца является антагонизм, а хром,

Sulfatonic®

кадмий и мышьяк способны вытеснять медь из тканей [237]. Наличие антагонизма между свинцом и медью наблюдалось и в данных исследованиях (см. Главу 4).

Как видно из той же таблицы 5.4, введение в организм крыс биопрофилактического комплекса, состоящего из глутамината натрия, пектина, кальция и препарата «Пиковит» (БПК-1), на фоне затравки комбинацией металлов способствовало положительному изменению большинства перечисленных выше функциональных показателей интоксикации, вплоть до нормализации некоторых из них. Так, к уровню интактного контроля из числа вышеперечисленных статистически значимых сдвигов приближались: СИП, длительность засыпания под гексеналом, содержание креатинина в моче, статистически значимо в сравнении с группой «комбинация металлов» (КМ) снижались содержание альбуминов в сыворотке крови и альбумин-глобулиновый индекс. Статистически значимое укорочение (по сравнению как с контролем, так и с группой КМ) длительности гексеналового сна в группе, получавшей БПК-1 (а также БПК-2), может быть расценено как благоприятный показатель улучшившейся детоксикационной функции печени. (Сама по себе КМ на этот показатель статистически значимо не повлияла, и имело место лишь небольшое снижение его.)

Возможно, с повышением функциональной активности печени связано и значимое повышение уровня АсТ в сыворотке крови (только под влиянием БПК-1). Благоприятные сдвиги отмечались по содержанию кальция в сыворотке крови и активности СДГ в лимфоцитах. Статистически не значимые отрицательные различия между группами «КМ» и «КМ+БПК-1» отмечены только по содержанию эозинофилов в крови, показателю «норковый рефлекс» и суточной экскреции копропорфирина с мочой (таблица 38 Приложения).

Sulfatonic®

Таблица 5.4

Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся 6-недельной затравке комбинацией металлов (медь-свинец-мышьяк-кадмий) в сочетании с введением биопрофилактических комплексов препаратов: БПК-1 - глутаминат натрия, пектин, кальций, «Пиковит» и БПК-2 - сапарал, пектин, кальций, «Пиковит» ($x \pm s_x$)

Показатели	Группы крыс			
	Контроль	КМ	КМ+БПК-1	КМ+БПК-2
СlИl, сек.	8,80 ±0,40	5,74 ± 0,56*	8,40 ±1,34	13,50 ±2,08**
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин	5,60 ±0,31	4,20 ±0,70	3,75 ± 0,27*	5,63 ±0,73
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2,60 ±0,17	2,20 ± 0,07*	2,30 ±0,08	2,14 ± 0,09*
Длительность гексеналового сна, мин.	120,0 ±8,78	113,0 ±4,72	92,3 ± 7,38**	81,6 ±3,82**
Гемоглобин в крови, г/л	150,2 ±2,9	147,7 ±2,6	150,3 ±4,8	154,0 ±5,4
1 л Эритроциты, 10 /л	6,49 ±0,14	6,72 ±0,18	6,38 ±0,12	6,52 ±0,25
Альбумины, г/л	35,4 ±2,91	40,1 ± 1,19	33,9 ± 1,20*	39,7 ± 1,26
Альбумин / глобулиновый индекс	0,71 ±0,08	0,85 ±0,05	0,71 ± 0,04*	0,94 ± 0,07*
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1,49 ±0,051	1,52 ±0,051	1,76 ± 0,063**	1,53 ± 0,026
Активность СДГ лимфоцитов, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	529,2 ± 15,0	474,1 ±23,0	535,8 ±23,1	528,3 ± 14,5
Копропорфирин в моче, нмоль/л	118,3 ± 15,8	299,7 ±58,9*	268,3 ±61,3*	270,7 ± 17,1*
б-АЛК в моче, мкмоль/л	23,1 ±2,58	27,2 ±4,35	26,6 ±3,84	33,7 ±3,75*
Креатинин в моче мкмоль/сут. к-во	47,7 ±4,16	61,7 ±5,31*	54,9 ±4,70	64,6 ±4,81*
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2,37 ± 0,056	2,49 ±0,09	2,31 ±0,08	2,64 ±0,11*

Sulfatonic®

При введении крысам БПК-2 было лишь 2 статистически значимых благоприятных отличия от группы крыс, получавших только КМ: по уже упоминавшейся длительности гексеналового сна и по показателю «норковый рефлекс» (который в этой группе был наиболее высоким), а также несколько более высокой активности СДГ лимфоцитов. К неблагоприятным различиям, отмеченным только при действии БПК-2, но не БПК-1, можно причислить снижение времени засыпания под гексеналом, повышение уровня СПП, альбумин-глобулинового индекса, содержания 5-АЛК и креатинина в моче, а также кальция в сыворотке крови.

Таким образом, введение биопрофилактического комплекса с глутаминатом натрия приводило к более выраженному ослаблению токсических эффектов комбинации металлов, что проявлялось в нормализации ряда показателей, отражающих функциональное состояние нервной системы, функции печени, концентрационной функции почек и уровня биоэнергетического обмена.

Как и в предыдущей комбинации (см. раздел 5.1), среди токсичных металлов, входящих в нее, находятся мышьяк и кадмий, обладающие доказанным для человека канцерогенным действием. Из четырех металлов изучаемой комбинации только кадмий не проявляет активности в микроядерном тесте [96].

Проведенная оценка мутагенного действия комбинации металлов в микроядерном тесте на белых крысах показала, что частота микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга имеет тенденцию к увеличению: 2,5±0,46 % - в контроле и 3,1±0,33 % - в опыте, однако эти различия не являются статистически значимыми. Можно думать, что и в данном тесте имеют значения антагонистические отношения между свинцом и медью, что наблюдается по показателям токсического действия комбинации металлов. Введение биопрофилактических комплексов приводило к снижению мута-

Sulfatonic®

генного эффекта, однако статистически значимым уменьшение числа микроядер оказалось только при использовании БПК-1, содержащего глутаминат натрия (таблица 5.5).

Для повышения чувствительности и достоверности результатов микроядерного теста исследования были проведены на костном мозге мышей линии Balb/c. В 4-х недельном эксперименте при внутрибрюшинном введении

Таблица 5.5.
Частота микроядер в полихроматофильиых эритроцитах костного мозга мышей при 6-недельном субхроническом внутрибрюшинном введении комбинации металлов (медь-свинец-мышьяк-кадмий) в сочетании с биопрофилактическими комплексами БПК-1 или БПК-2
($x \pm s_x$)

Группа	Число животных	Число микроядер на 1 ООО полихромато-фильиых эритроцитов (min - max)
Контроль	8	2,5 ±0,46 (1-6)
Комбинация металлов	8	3,1 ±0,33 (1-4)
Комбинация металлов + БПК-1 (с глутамина- том натрия)	8	1,5 ±0,28 (1-2)*
Комбинация металлов + БПК-2 (с сапаралом)	8	2,9 ±0,55 (1-5)

ведении мышам комбинации металлов в дозе 1/5 $ЛД_{5}$о (1,6 мг/кг) изучалось антимутагенное действие только БПК-1, как более эффективного в опытах на крысах. При этом у мышей регистрировали также некоторые показатели и общетоксического действия. Суммарная введенная доза комбинации металлов составила 14,4 г/кг (2,341 мг/кг $СИ^{2+}$; 1,147 мг/кг $РЬ^{2+}$; 1,140 мг/кг $АБ^{3+}$; 0,113 мг/кг $С(1^{2+})$.

Как видно из таблицы 5.6, профилактическое введение в организм мышей БПК-1 способствовало положительному изменению некоторых из изучаемых функциональных показателей. Так, несколько увеличивалось содержание гемоглобина и снижалось содержание ретикулоцитов в крови, однако

Sulfatonic®

эти эффекты не были статистически значимыми в сравнении с группой «комбинация металлов». Вместе с тем, отмечалась статистически значимая нормализация уровня восстановленного глутатиона в гемолизате крови, что указывает на способность БПК-1 усиливать детоксикационные процессы в организме. В целом, направленность сдвигов была аналогичной тем, что наблюдались в эксперименте на крысах.

Таблица 5.6

Некоторые показатели состояния организма мышей, подвергавшихся субхронической затравке комбинацией металлов (медь-свинец-мышьяк-кадмий) в сочетании с биопрофилактическим комплексом (БПК-1), содержащим глутаминат натрия ($x \pm s_x$)

Показатели	Группы			
	Контроль	Контроль на БПК-1	Комбинация металлов	Комбинация металлов + БПК-1
Масса тела исходная, г	20.,10±0,83	18,67±0,46	20,03±0,42	20,11 ±0,49
Масса тела в конце опыта, г	24,89±0,85	22,83±0,46	24,46±0,51	24,08±0,56
Гемоглобин, г/л	171,67±2,49	178,22±3,45	158,77±2,92*	161,23±1,66*
Эритроциты, 10^{12}/л	5,82±0,099	5,62±0,069	5,55±0,046*	5,38±0,044*
Восстановленный глутатион в сыворотке крови, ммоль/л	890,0±41,0	1022,0±59,0	745,0±38,0*	927,0±49,0*
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	1,38±0,216	2,24±0,073	1,62±0,096	1,62±0,059
Ретикулоциты, ‰	36,17±3,30	29,67±1,61	34,08±1,87	29,54±1,68

Как видно из таблицы 5.7, при интоксикации, вызванной комбинацией металлов, наблюдается так же, как и в опыте на крысах, тенденция к увеличению числа микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей по сравнению с интактным контролем. Использование сравнительно

Sulfatonic®

крупной выборки животных - 12-14 шт. в группе, а также двух контролен (контроль интактный и контроль на БПК-1) позволяет сделать вывод о том, что изменения показателя не случайны и исследуемая комбинация металлов обладает слабо выраженной мутагенностью. Причиной такого слабого эффекта для комбинации металлов, бесспорно обладающих мутагенной активностью, может явиться низкий уровень дозы, выбранной для субхроническо-

Таблица 5.7.

Частота микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей при субхроническом внутрибрюшинном введении комбинации металлов (медь-свинец-мышьяк-кадмий) в сочетании с биопрофилактическим комплексом БПК-1 ($x \pm э_x$)

Группа	Число микроядер на 1 ООО полихроматофильных эритроцитов (min-max)
Контроль интактный	3,55 ±0,51 (2-5)
Контроль на БПК-1	3,83 ± 0,48 (2-6)
Комбинация металлов	4,01 ±0,38(2-6)
Комбинация металлов + БПК-1	2,23 ±0,33 (1-4) •

го эксперимента, а также проявление антагонизма между металлами. Использование биопрофилактического комплекса приводит к статистически значимому снижению числа микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей по сравнению с группой «комбинация металлов».

Таким образом, для комбинации металлов, состоящей из меди, свинца мышьяка и кадмия, профилактическая эффективность комплекса, в состав которого входит глутаминат натрия, является более высокой по показателям как общетоксического, так и мутагенного действия, по сравнению с комплексом на основе сапарала.

Sulfatonic®

5.3. Исследование стойкости защитного эффекта биопрофилактических комплексов после прекращения их приема

Важное значение имеет вопрос о стойкости антитоксического эффекта биопрофилактических комплексов при их отмене и в связи с этим - о целесообразности непрерывного или периодического их применения. Известно, например, что глутаминовая кислота (глутаминат натрия) способна поддерживать активированное состояние организма и связанную с ней повышенную резистентность макрофагов крысы к кварцевому повреждению в течение одного-полутора месяцев даже после прекращения приема препарата, но не дольше [160, 256].

В связи с этим для изучения эффективности применения различных режимов периодичности введения комбинации металлов и биопрофилактических комплексов БПК-1 и БПК-2, описанных в разделе 5.2, эксперимент на крысах был продолжен.

При этом животные, подвергавшиеся затравке комбинацией металлов (КМ) в сочетании с введением биопрофилактических комплексов (БПК-1 или БПК-2) в течение 6 недель (I режим), в дальнейшем делились на 4 группы, первая из которых по-прежнему продолжала получать КМ + БПК в течение еще 4 недель (II режим), вторая подвергалась полному разобщению с КМ и БПК, т.е. не получала ничего (III режим), третья - принимала БПК без затравки КМ (IV режим), четвертая - продолжала затравку КМ, но не получала БПК (V режим). Кроме того, выделялись группы животных, затравлявшихся непрерывно только комбинацией металлов в течение 6 недель и далее до 10 недель (VI режим), а также интактный контроль (VII режим), которая не подвергалась никаким воздействиям, кроме введения физиологического раствора. Указанная схема эксперимента применялась для каждого из комплексов и подробно описана в Главе 2.

Sulfatonic®

Как следует из таблицы 39 приложения, продолжение затравки комбинацией металлов до 10 недель, приводило к сохранению 2-х статистически значимых сдвигов из 4-х, отмечаемых в 6 недель опыта, а также дополнительно обнаруживалось статистически значимое снижение содержания общего белка, активности АлТ в сыворотке крови и коэффициента де Ритиса, что указывало на развитие нарушений белковообразовательной и ферменто- образующей функции печени. Кроме того, по сравнению с 6-недельной затравкой происходило нарастание тенденции к увеличению содержания копропорфирина и 5-АЛК в моче.

Таким образом, увеличение длительности затравочного периода до 10 недель приводило к некоторому нарастанию проявлений токсического действия комбинации металлов. Однако по специфическим показателям токсического действия свинца на кровь статистически значимых отклонений по-прежнему не обнаруживалось.

Вместе с тем, проведение затравки крыс еще в течение 4 недель в сочетании с удлиненным приемом биопрофилактических комплексов приводило к определенной стабилизации достигнутого профилактического эффекта или даже к его нарастанию (в частности, при введении БПК-2, содержащего сапарал). Статистически значимое увеличение уровня восстановленного глутатиона, свидетельствующее о повышении защитной реакции организма, а также показателя «норковый рефлекс», указывающее на активность нервной системы, возможно рассматривать как благоприятные сдвиги. Однако защитный эффект БПК-1 (содержащего глутаминат) в целом продолжал оставаться более высоким (таблица 5.8 и таблицы 39-40 Приложения).

Разобщение животных на 4 недели, как с токсической экспозицией, так и приемом БПК, сопровождалось благоприятной динамикой показателей состояния организма крыс, перед тем принимавших оба комплекса, однако БПК-1 сохраняет и в период разобщения несколько более выраженный про-

Sulfatonic®

филактический эффект, что может быть связано с более полной нормализацией показателей состояния организма к началу разобщения (таблица 5.8 и

Таблица 5.8

Показатели состояния организма крыс, имеющие положительную динамику («+») после 10 недель затравки комбинацией металлов (КМ) на фоне приема биокомплексов (в сравнении с 6-недельным сроком)

Показатели	6 недель КМ с БПК		10 недель КМ с БПК		6 недель КМ с БПК и 4 недели разобщения с КМ и БПК	
	БПК-1	БПК-2	БПК-1	БПК-2	БПК-1	БПК-2
СПП	+			+		+
Норковый рефлекс		+			+	+
Гемоглобин			+			
Эозинофилы				+		
Длительность за сыпания под гек-сеналом	+			+		+
Длительность гек-сеналового сна	+	+	+		+	
Общий белок			+		+	+
Альбумины	+				+	+
Альбумин/глобу-линовыи индекс	+			+	+	+
Активность АлТ			+		+	+
Активность АсТ	+				+	
Коэффициент де Ритиса	+				+	+
Активность СДГ	+	+	+		+	
МДА			+		+	+
Креатинин	+		+	+		
Восстановленный глутатион			+			
Копропорфирин			+	+	+	
5-АЛК			+		+	
Общее количество сдвигов	9	3	10	6	12	9

Sulfatonic®

таблицы 39-40 Приложения).

В обеих группах разобщение явилось определенной нагрузкой на состояние гипофиз-адреналовой системы, о чем косвенно свидетельствовало увеличение количества эозинофилов в крови, связанное с напряжением адаптационных механизмов организма при прекращении затравки и приема БПК. В частности, оно составило для БПК-1 и БПК-2, соответственно, 5,8 ± 0,83 и 5,6 ± 1,2 против 3,4 ± 0,63 % в контроле (P< 0,05).

Важным выводом из данного этапа эксперимента является то, что разобщение сохраняет активированное состояние организма в течение достаточно длительного времени. Если принять среднюю продолжительность жизни белой крысы в 40 недель (3,5 года), а человека - 780 недель (или 65 лет), то 4 недели прекращения затравки у крыс могут соответствовать 18 мес. - у человека. При этом следует принять во внимание и то, что значительно большая интенсивность метаболизма у мелких животных по сравнению с человеком могла способствовать более быстрому прекращению благоприятного последствия факторов, влияющих на метаболизм. Поэтому можно думать, что стабильность эффекта защиты у людей окажется хотя бы не короче, чем у крыс. Прием биопрофилактических средств может осуществляться курсами, например, 1-2 месяца - прием и 2-3 месяца - перерыв.

В данном эксперименте оценивалась также эффективность приема биопрофилактических комплексов в период прекращения токсической экспозиции. При этом предполагалось, что сочетание перерыва в действии комбинации металлов с введением БПК может усилить эффект разобщения. Как видно из таблицы 39 Приложения, прием БПК-1 в период разобщения оказывал благоприятное влияние на показатели «норковый рефлекс» и содержание эозинофилов в крови. Последнее указывало на значительно меньшее напряжение гипофиз-адреналовой системы при приеме биопрофилактического комплекса, а отмечаемое увеличение содержания восстановленного глута-

Sulfatonic®

тиона свидетельствовало об усилении защитной реакции организма. Вместе с тем, прием БПК в период разобщения не оказал дополнительного корригирующего действия на активность фермента АлТ и коэффициент де Ритиса.

При введении БПК-2 (таблица 40 Приложения) на фоне разобщения у животных сохранялись те же сдвиги показателей, что имели место в группе без защиты БПК на фоне разобщения (норковый рефлекс, коэффициент де Ритиса, активность СДГ), также нарастало вновь содержание копропорфи- рина и дельта-АЛК в моче. Уровень эозинофилов, в отличие от БПК-1, сохранял тенденцию к увеличению.

Таким образом, в данном режиме, по-прежнему проявилось более выраженное профилактическое действие БПК-1, содержащего глутаминат, связанное, по-видимому, с более благоприятной динамикой показателей у этих животных на 6 недель опыта.

Продолжение затравки животных в течение 4-х недель после прекращения 6-недельного приема биопрофилактических комплексов приводило к утрате большинства благоприятных эффектов в обеих группах, получавших ранее БПК. Вместе с тем, сравнительный анализ данных по группам животных, принимавших БПК-1 и БПК-2 в течение 10 недель на фоне воздействия комбинации металла, и тех, что не получали биопрофилактики после первых 6-ти недель затравки, говорит о лучшем состоянии первых. При этом можно говорить о несколько более повышенной устойчивости организма крыс, ранее принимавших БПК-1 с глутаминатом натрия, к новому прогрессирова- нию патологических изменений (таблицы 39-40 Приложения).

Таким образом, разобщение животных с токсической экспозицией и/или приемом биопрофилактических комплексов способствует обратному развитию ряда нарушений и поддерживает активированное состояние организма в течение продолжительного времени. При этом более выраженный протекторный эффект характерен для биокомплекса, содержащего глутаминат

Sulfatonic®

натрия. Это может быть объяснено присущим глутаминовой кислоте как неспецифическим адаптогенным действием на организм, так и ее влиянием в качестве активного метаболита на некоторые механизмы, контролирующие определенные звенья токсикодинамики металлов, входящих в состав комбинации (например, свинца и мышьяка, о чем свидетельствуют результаты ранее поставленных экспериментов по изучению эффективности глутамината натрия при изолированном введении этих металлов).

Р е з ю м е

В главе рассмотрены результаты испытания эффективности приема биопрофилактических средств, объединенных в комплексы, для торможения развития комбинированных интоксикаций. На примере комбинации металлов: хром-свинец-мышьяк-кадмий показано, что биопрофилактический комплекс, состоящий из сапарала, пектинового (свекловичного) энтеросорбента и витаминно-минерального препарата «Пиковит», способствует задержке развития комбинированной интоксикации по целому ряду токсикодинамических показателей, приводит к благоприятному для организма изменению токсикокинетики и тормозит мутагенную активность комбинации металлов.

При субхронической затравке животных комбинацией металлов, в которую взамен хрома включена медь, наиболее эффективным (по токсикодинамическим показателям и микроядерному тесту) оказывается биопрофилактический комплекс, состоящий из глутамината натрия, пектинового (свекловичного) энтеросорбента, витаминно-минерального препарата «Пиковит» и кальция (БПК-1). БПК-2, содержащий те же средства, но с заменой глутамината на растительный адаптоген сапарал, также ослабляет функциональные проявления интоксикации, но в меньшей степени, чем БПК-1.

Кроме того, БПК, содержащий глутаминат натрия, обладает более стойким профилактическим действием при разобщении с комбинированной

Sulfatonic®

токсической экспозицией, при приеме БПК в период ее прекращения и при продолжении затравки без защиты.

Полученные данные показывают, что антитоксическая и антимутагенная эффективность того или иного комплекса биопротекторов, обладающих разными механизмами действия, определяется конкретным составом комбинации металлов и требует специальной экспериментальной проверки.

6. ЦИТОПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ГЛУТАМИНАТА НАТРИЯ И САПАРАЛА НА МАКРОФАГИ И ЕГО МЕСТО В БИОПРОФИЛАКТИКЕ

В условиях горнорудного и металлургического производства токсичные металлы воздействуют на организм работающих в виде аэрозолей малорастворимых химических соединений (главным образом, оксидов и сульфидов). В аналогичной форме они присутствуют в атмосферном воздухе и почвенной пыли в районах расположения таких промышленных объектов. Кроме того, из литературы известно, что некоторые металлы концентрируются в поверхностных слоях частиц летучей золы электростанций.

Естественная защита организма от воздействия любых малорастворимых частиц, прежде всего, связана с механизмами их элиминации из дыхательных путей. В клиренсе частиц из глубоких отделов легких ключевую роль играет альвеолярный фагоцитоз. В результате разрушения альвеолярных макрофагов цитотоксической пылью происходит нарушение механизма самоочищения от пылевых частиц, что увеличивает возможность проникновения этих частиц в легочную ткань и лимфоузлы и задержки в них. Наряду с макрофагами, в данной реакции принимают участие нейтрофильные лейкоциты, количество которых регулируется процессами разрушения альвеолярных макрофагов [333, 334, 335]. В целом, эти процессы приводят к развитию различных хронических воспалительных и фибропродуктивных изменений в органах дыхания. Вместе с тем, накопление в организме металлосо- держащих частиц создает депо,

Sulfatonic®

постоянное растворение которого поддерживает поступление токсичных металлов в кровь и вне периодов экспозиции.

В связи с этим представляется целесообразным поиск средств биологической профилактики, которые способны повышать не только устойчивость организма в целом к резорбтивной токсичности металлов, но и устойчивость макрофага к цитотоксичности частиц малорастворимых соединений этих металлов.

В качестве таких средств в данной главе рассматривается возможность цитопротекторного действия глутамината натрия или сапарала в условиях повреждения макрофагов пылевыми частицами малорастворимых соединений свинца, фтора, хрома, мышьяка и марганца. Как было показано в Главе 3, оба этих биопротектора в той или иной мере обладают способностью повышать общую защитную реактивность организма к токсическому действию перечисленных элементов. Вместе с тем, принимая во внимание результаты исследований, приведенные в главе 3, где было показано, что глутаминат натрия оказывает наиболее благоприятное влияние на токсико- кинетику и токсикодинамику фтора, свинца и мышьяка, в данном разделе работы внимание было сосредоточено на изучении антицитотоксического действия ГН и сапарала только на указанные элементы.

В таблице 6.1 приводятся обобщенные результаты опытов по исследованию эффективности преинкубации перитонеальных макрофагов с глутаминатом натрия с последующей инкубацией этих же макрофагов с изучаемыми пылями. Как видно из представленных данных, все изученные малорастворимые соединения в той или иной степени являются цитотоксичными для макрофагов. Процент жизнеспособных клеток в культуре, инкубируемой с пылью, в сравнении с контрольной культурой снижается статистически значимо во всех образцах. К числу наиболее цитотоксичных пылей может быть отнесен оксид свинца.

Sulfatonic®

Следует отметить, что факт цитотоксичности таких практически нерастворимых соединений металлов, как оксиды свинца и марганца, хромат бария, арсенопирит, а также фторид кальция отмечался и другими исследователями, как в опытах in vivo, так и in vitro [33, 126, 408]. Согласно Б.А.Кацнельсону и соавт. (1995), в целом является правилом, что даже малорастворимые соединения металлов, соли которых обладают резорбтивной токсичностью, оказываются цитотоксичными для макрофагов, поглощающих частицы этих соединений.

По аналогии с диоксидом кремния, практически не токсичным для целого организма, но высоко цитотоксичным для макрофага, можно принять, что наиболее важной причиной цитотоксичности различных фагоцитируемых малорастворимых частиц является их мембранолитическое действие, осуществляемое в силу тех или иных механизмов в результате прямого контакта частицы с клеточной мембраной и с мембранами фаголизосом. Однако возможен также переход металла в цитозоль (в т. ч., за счет внутриклеточного растворения) и токсическое действие на обменные процессы в клетке.

Таблица 6.1.
Влияние преинкубации крысиных перитонеальных макрофагов с глутаминатом натрия (3.4 x 10" М) на их резистентность к цитотоксическому действию малорастворимых пылей ($x \pm в_x$)

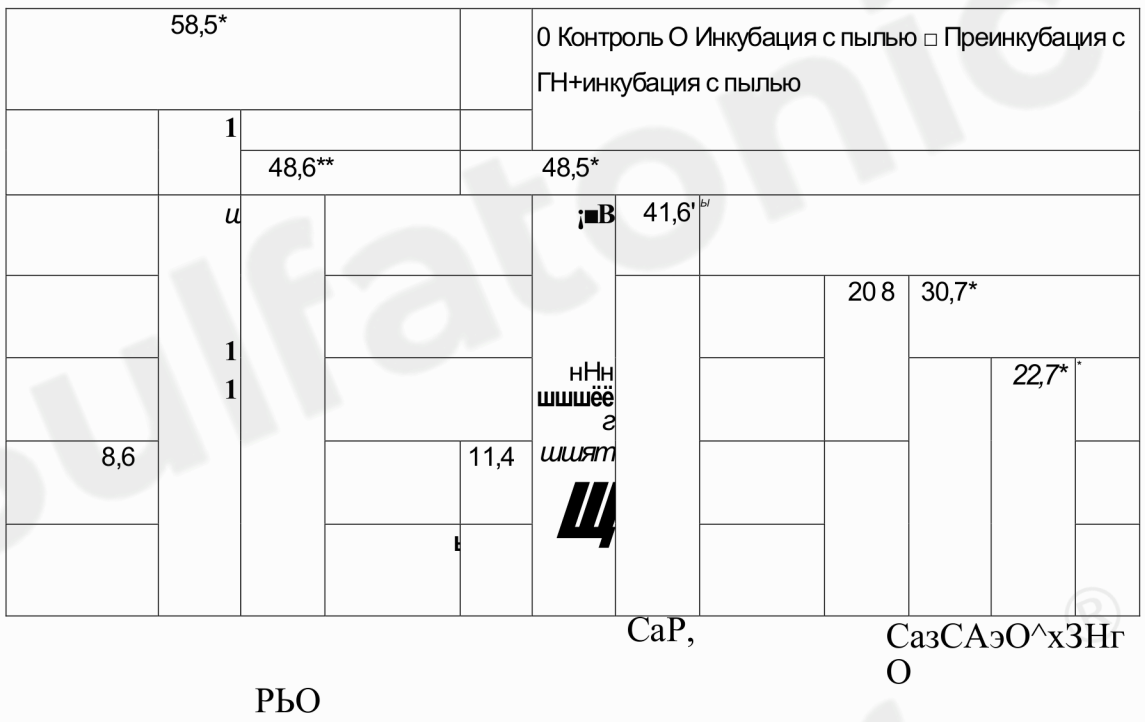
Воздействие	Концентрация пыли мг/мл	% жизнеспособных клеток в культуре		
		Контроль	Пыль	Глутаминат + пыль
РЬО	8	91.4±0,7	41,5±2,6*	51,4±2,1**
CAP_2	10	88,6±1,05	51,5±2,05*	58,4±1,91**
АБ$_4$8$_4$	8	87,0±0,88	59,5±2,33*	64,3±2,15*
РеАз0$_4$ .2Н$_2$ О	8	86,8±1,22	71,8±2,45*	74,2±2,90*
Са$_3$(А80$_4$)$_2$ -ЗН$_2$0	8	79,8±1,65	69,3±2,13*	77,3±2,02*
Глутаминат Натрия	-	88,5±1,43	-	-

Sulfatonic®

Примечание: в данной и последующих таблицах главы «*» - отличие статистически значимо от группы «контроль»; «•» - отличие статистически значимо от группы «пыль» ($P < 0,05$).

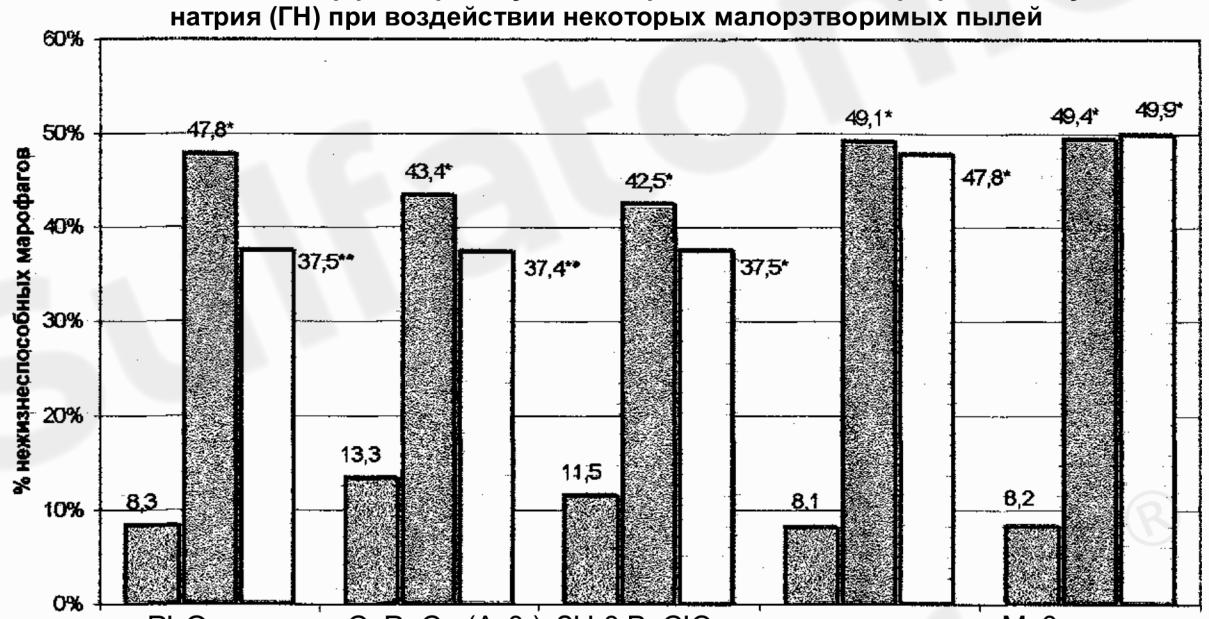
Как видно из той же таблицы 6.1, преинкубация крысиных перитонеальных макрофагов в среде, содержащей глутаминат натрия, с последующей инкубацией этих же макрофагов с суспензиями пылей, дала статистически значимое увеличение процента жизнеспособных клеток по отношению к цитотоксическому действию оксида свинца, фторида кальция и ортоарсената

Sulfatonic®



отличие статистически значимо с контролем (p<0,05)
отличие статистически значимо с группой «инкубация с пылью» (p<0,05)

Рис. 6.1. Цитозащитный эффект преинкубации перитонеальных макрофагов а глутаминатом натрия (ГН) при воздействии некоторых малорэтворимых пылей



11 Контроль ШИнкубацияс пылью □ Преинкубация с сапаралом+инкубация с пылью

отличие статистически значимо с контролем (p<0,05)
отличие статистически значимо с группой «инкубация с пылью» (p<0,05)

Рис. 6.2. Цитозащитный эффект преинкубации перитонеальных макрофагов с сапаралом при воздействии некоторых малорастворимых пылей

Sulfatonic®

кальция. Степень этого защитного эффекта становится нагляднее, если его оценивать по увеличению процента клеток, потерявших жизнеспособность (рис. 6.1). В экспериментах с тетрасульфидом мышьяка и арсенопиритом цитопротекторный эффект проявлялся лишь на уровне тенденции.

Результаты экспериментов, в которых цитопротекторное действие глутамината натрия in vivo при питье его раствора в течение 5-6 недель оценивалось по сдвигу клеточного состава жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛЖ), получаемой у крыс через 24 часа после однократного интратрахе- ального введения пылевых взвесей, представлены в таблице 6.2.

Наиболее выраженная защита глутаминатом натрия наблюдалась при действии РЬО и CaF_2. Так, отношение числа нейтрофильных лейкоцитов к числу альвеолярных макрофагов под влиянием цитотоксичных свинецсо- держащих частиц было статистически значимо (при $P < 0,001$) повышено по сравнению с контрольными показателями, но на фоне действия глутамината натрия этот эффект был значимо ниже : $0,35±0,04x10^6$ в контроле, 4,99±0,58 xlO^6 у пивших воду и $3,59±0,29x10^6$ у пивших раствор ГН($P<0,05$).

Интратрахеальное введение 10 мг фторида кальция вызывало более значительную мобилизацию альвеолярных макрофагов (АМ) при том же числе нейтрофильный лейкоцитов (НЛ) в БАЛЖ по сравнению с крысами, пившими воду. При этом отношение НЛ/АМ было значимо снижено (соответственно, $2,62±0,40x10^6$ против $3,93±0,35x10^6$, $P < 0,05$, контрольный показатель $0,45±0,04x10^6$).

Полученные различия могут свидетельствовать о снижении цитотоксического разрушения АМ малорастворимыми пылями, в том числе, и частицами РЬО и CaF2, под влиянием глутамината.

У крыс, получивших арсенат кальция (только при действии которого из трех пылей мышьяка наблюдался статистически значимый цитопротекторный эффект глутамината в опытах in vitro и только поэтому использованный в опытах

Sulfatonic®

in vivo) и пивших глутаминат, было резко повышено по сравнению с группами «пыль» и « контроль», как число альвеолярных макрофагов, так и нейтрофильных лейкоцитов, но при этом отношение HJI/AM как и

Таблица 6.2.

Влияние питья 1,5% раствора глутамината натрия (ГН) на цитологический состав жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛЖ) после однократного интратрахеального введения некоторых малорастворимых пылей

Пыль	Группа крыс	Число клеток, х 10^6			Отно-шение НЛ/ АМ
		Всего	Альвео-лярных макрофа гов (АМ)	Нейтро-фильных лейко-цитов (НЛ)	
	Глутаминат натрия (ГН)	0,40 ±0,053	0,073 ±0,01	0,33 ±0,044	0,22 ±0,015
РЬО	Контроль	1,29 ±0,19	0,93 ±0,15	0,29 ±0,04	0,35 ±0,04
	Пыль	12,3 ±2,35*	2,10 ±0,38*	9,97 ±1,97*	4,99 ±0,58*
	ГН + пыль	10,2 ±1,40*	2,18 ±0,32*	7,68 ±1,11*	3,59± 0,29*»
CaF_2	Контроль	0,89 ±0,11	0,60 ±0,087	0,26 ±0,059	0,45 ±0,094
	Пыль	3,46 ±0,87*	0,73 ±0,21	2,67 ±0,63*	3,93 ±0,35*
	ГН + пыль	4,25 ±0,98*	1,18 ±0,27	3,0 ±0,80*	2,62± 0,40**
$Ca_3(As0_4)2.3H_20$	Контроль	0,31 ±0,046	0,26 ±0,058	0,044 ±0,027	0,18 ±0,06
	Пыль	0,67 ±0,083	0,40 ±0,047	0,26 ±0,065*	0,77 ±0,25*
	ГН + пыль	1,32 ±0,13**	0,81 ±0,06**	0,51 ±0,12*	0,65 ±0,17*

в предыдущих двух случаях, было несколько снижено ($0,65\pm0,17x10^6$ и $0,77\pm0,25x10^6$), хотя это снижение и не являлось статистически значимым.

Sulfatonic®

Анализируя в целом результаты экспериментов in vitro и in vivo по испытанию антицитотоксического действия глутамината натрия, можно сделать вывод о том, что данный протектор повышает резистентность как перитонеальных, так и альвеолярных макрофагов к действию пылевых частиц оксида свинца, фторида натрия и ортоарсената кальция.

Аналогичные данные были получены в отношении глутамината натрия при изучении его защитной эффективности при субхроническом отравлении соединениями свинца, мышьяка и фтора (см. Главу 3).

Протекторный эффект глутамината был показан ранее К.И. Морозовой [256,259] при цитотоксическом действии кварцевых частиц. При этом был сделан вывод о том, что основным механизмом противокварцевого цитопро- текторного действия глутаминовой кислоты и ГН является стабилизация клеточных мембран в результате участия ГН в окислительном цикле трикар- боновых кислот с образованием АТФ.

Как уже указывалось выше, одной из причин цитотоксичности фагоцитируемых малорастворимых частиц изученных соединений металлов также, по-видимому, является мембранотоксическое действие, осуществляемое в силу тех или иных механизмов в результате прямого контакта частицы с клеточной мембраной и с мембранами фаголизосом. Поэтому именно специфический мембраностабилизирующий эффект глутамината, обусловленный активацией цикла Кребса и связанного с ним окислительного фосфорилирова- ния, оказывается в той или иной степени важным для защиты макрофага от цитотоксичности как диоксида кремния, так и оксида свинца, фторида кальция и малорастворимых соединений мышьяка. Однако, если для наиболее эффективного торможения развития силикоза, в котором повреждение макрофага является ключевым звеном, такая защита необходима и достаточна, то резорбтивная токсичность исследованных веществ определяется иными механизмами - как специфичным для каждого из них, так и общим.

Sulfatonic®

Исследование цитопротекторного действия сапарала было ограничено только опытами in vitro на примере пяти малорастворимых соединений, включающих все изучаемыев работе тяжелые металлы и фтор. Как указывалось в главе 3, в отличие от глутамината, сапарал проявлял ту или иную степень корригирующего эффекта при действии всех изучаемых соединений.

Из результатов, представленных в таблице 6.3 и на рисунке 6.2, видно, что статистически значимый защитный эффект сапарала проявился только в отношении оксида свинца и фторида кальция, а также в некоторой степени при воздействии орто-арсената кальция. Аналогичное действие проявлял при инкубации с этими пылями и глутаминат натрия. По-видимому, можно предположить, что оба адаптогена в целом обладают однотипной цитопротектор-

Таблица 6.3.
Влияние преинкубации крысиных перитонеальных макрофагов с сапаралом (10^{-6} М) на их резистентность к цитотоксическому действию малорастворимых пылей ($x \pm s_x$)

Воздействие	Концентрация пыли мг/мл	% жизнеспособных клеток в культуре		
		Контроль	Пыль	Сапарал + пыль
PbO	8	91,7±0,93	52,2±2,69*	62,5±2,35**
CaF_2	10	86,7±2,18	56,6±1,19*	62,6±1,93**
$Ca_3(As04)_2.3H_20$	8	88,5±0,95	57,5±2,04	62,5±3,81*
$BaCr0_4$	8	91,9±1,48	50,9±1,64*	52,2±1,11*
$Mn0_2$	4	91,8±1,44	50,6±3,46*	50,1±1,47*

ной эффективностью. Вместе с тем, в отношении хромата бария и марганца, благоприятного эффекта сапарала на макрофаги в опытах in vitro обнаружено не было.

Результаты исследования цитопротекторного действия глутамината натрия и сапарала, рассмотренные в данной главе, свидетельствуют о важной роли

Sulfatonic®

использования такого подхода для индивидуальной биологической защиты организма от действия цитотоксичных пылей. Повышение резистентности макрофага к цитотоксическому действию малорастворимых пылей, содержащих в своем составе тяжелые металлы, мышьяк и фтор, предполагает снижение задержки пылевых частиц в легких и развития в них характерных воспалительных и фибропродуктивных изменений.

Р е з ю м е

В главе рассмотрена возможность цитопротекторного действия глутамината натрия и сапарала на макрофаги, повреждаемые пылевыми частицами малорастворимых соединений свинца, фтора, мышьяка, хрома и марганца. Показано, что глутаминат натрия повышает резистентность макрофагов к действию оксида свинца, фторида натрия и ортоарсената кальция. Аналогичный эффект проявляет в отношении этих соединений в опытах in vitro и сапарал.

В целом полученные данные указывают на способность глутамината натрия и сапарала повышать устойчивость макрофага к цитотоксичности частиц малорастворимых соединений этих металлов.

В совокупности с полученными результатами опытов, свидетельствующих о благоприятном влиянии перорального введения глутамината и сапарала на токсикокинетику и токсикодинамику изучаемых токсикантов, можно говорить о взаимодополняющем действии их на организм.

7. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОНТРОЛИРУЕМЫХ КУРСОВ БИОПРОФИЛАКТИКИ ДЛЯ ВЗРОСЛОГО И ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Описанные в Главах 3-6 результаты экспериментального исследования эффективности биопрофилактических препаратов и их комплексов явились основанием для проведения контролируемых курсов биопрофилактики на группах взрослого и детского населения. В частности, была испытана

Sulfatonic®

эффективность приема глутаминовой кислоты для рабочих, подвергавшихся хронической фтористой экспозиции в условиях производства, а также пектинового (свекловичного) энтеросорбента, его сочетания с глутаминатом или сапаралом, а также кальцием и поливитаминно-минеральным препаратом «Пиковит» для групп детского населения трех городов Свердловской области, среда обитания которых загрязнена выбросами крупных медеплавильных заводов. Данные по содержанию тяжелых металлов и мышьяка в объектах окружающей среды г. Красноуральска и г. Первоуральска представлены таблице 7.1.

7.1. Противофлюорозная эффективность глутаминовой кислоты для рабочих, подвергающихся хронической фтористой экспозиции

Для рабочих современных фтороопасных производств типичными являются так называемые «докостные», или «висцеральные», стадии флюороза, для которых характерны общие неспецифические проявления с преобладанием функциональных нарушений со стороны печени, почек, желудка, нервной системы и т.д. [139, 489]. Именно такие группы «повышенного риска», а также здоровые рабочие с большим стажем контакта с фтором наиболее всего нуждаются в приеме биопрофилактических препаратов с целью задержки развития начальных форм хронической фтористой интоксикации.

Sulfatonic®

Таблица 7.1

Среднее содержание тяжелых металлов и мышьяка в питьевой воде, атмосферном воздухе и почве в г. Красноуральске и г. Первоуральске

Город	Элементы		Среда		
			Питьевая вода, мг/л	Атмосферный воздух, мг/м^3 (среднесут.)	Почва, мг/кг
Красно-уральск	РЬ		0,00548	2,17 х 10^{-4}	40,4
		X	0,18	0,72	6,7
		c	0,0091	5,6 х 10"^{5}	35,2
	As		0,0021	1,4 х 10"^{3}	42,8
		X	0,042	0,47	21,4
		c	0,027	2,3 х 10"^{4}	33,5
	Си		0,011	0,0017	784,0
		X	0,011	0,85	261,3
		c	0,021	0,0024	595,7
	Cd		0,00016	1,6 х 10"^{6}	3,72
		X	0,16	0,005	7,4
		a	0,00018	6,6 х 10"^{6}	6,74
Перво уральск	РЬ		0,0025	4,8 х 10"^{5}	22,0
		X	0,08	0,16	3,67
		a	0,005	8,9 х 10"^{5}	1,48
	As		0,00065	0,001	***м***
		X	0,013	0,3	1,0
		a	0,00039	0,0006	0,02
	Cd		0,00013	4,0 х 10"^{5}	0,55
		X	0,13	0,13	1,1
		a	0,00018	1,2 х 10"^{5}	0,13
	Cr		0,0008	3,9 х 10"^{5}	2564,1
		X	0,016	0,026	427,3
		a	0,00081	3,2 х 10"^{5}	169,6

Примечание. В таблице приведены данные из отчетов: «Выделение ведущих компонентов и оценка токсичности комплекса металлов», выполненном в Екатеринбургском медицинском научном центре профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприя- тий» (Екатеринбург, 1992 г.), и «Свинцовое загрязнение предприятиями цветной метал лургии: меры по охране окружающей среды и здоровья населения» (Екатеринбург, 1999 г.), выполненном в Уральском Региональном центре экологической эпидемиологии.

В числителе - среднее значение; в знаменателе - в долях от ПДК.

На основании медицинского осмотра всего контингента рабочих (около 600 человек) основных (солевого, печного и кислотного) цехов Полевско- го

Sulfatonic®

криолитового завода (Свердловская область) была сформирована группа, имеющая отклонения биохимических показателей, отражающих состояние отдельных метаболических процессов и характерных для «докостной» стадии хронической фтористой интоксикации. Средние значения этих показателей по всей отобранной когорте (72 человека) при первичном обследовании приводятся в таблице 7.2, а раздельно по каждому цеху завода в таблице 41 Приложения.

Как видно из таблицы 7.2, у рабочих, подвергающихся фтористой экспозиции, в отличие от контрольной группы (доноры), отмечалось наличие таких статистически значимых биохимических сдвигов, как увеличение уровня содержания осг - и Р-глобулинов, холестерина, (3-липопротеидов в сыворотке крови, копропорфирина в моче. Характерные нарушения обнаруживались в состоянии окислительно-востановительного и биоэнергетического обмена. Так, наблюдалось резкое снижение активности сукцинатдегидроге- назы (СДГ) лимфоцитов, коэффициента АТФ/АДФ эритроцитов крови за счет увеличения в них содержания АДФ. Концентрация фтора в моче была повышена приблизительно в 5,5 раз.

В дальнейшем эта группа (72 человека) делилась на 2 подгруппы (по 36 человек каждая), уравненные по стажу и возрасту (со стажем работы более 5-8 лет в контакте с соединениями фтора и в возрасте 25-45 лет, а в среднем, соответственно, 10,2±0,61 и 9,9±0,64 года и 36,8±1,0 и 36,1± 1,01 года), а также по профессиональному составу (слесари, аппаратчики, электрики) и наличию или отсутствию начальных симптомов висцерального флюороза. Из таблицы 7.2 видно, что средние арифметические значения исследованных биохимических показателей по обеим группам отличаются незначительно.

Далее 36 человекам был назначен и проведен под наблюдением медработников прием глутаминовой кислоты (ГК) в форме покрытых таблеток по 1,5 г в день месячными курсами с месячными перерывами. Другим 36 - никакие медикаменты не назначались. На протяжении всего периода последующего

Sulfatonic®

наблюдения все эти лица продолжали работать в тех же условиях. Запланированная продолжительность периода наблюдения составила 11 месяцев. За этот период каждый испытуемый должен был получить по 6 курсов ГК, но на самом деле только 8 человек провели по 4 или 5 курсов, 11 - по 2-3 курса и 5 - по 1 курсу. В 12 случаях дача ГК была прекращена из-за побочных явлений (изжога, чувство жара, в 2 случаях - сыпь). На повторное обследование после завершения 11-месячного периода согласились прийти только по 16 человек из групп, получивших (не менее 3 курсов) и не получавших ГК. Отметим, что «отсеялись» наименее стажированные рабочие и что в группах, явившихся на повторное исследование, различие по возрасту (37,8±1,23 лет у получавших и 38,7±1,52 - у не получавших ГК) и по стажу (соответственно 12,3±1,23 и 13,4±1,31 года), по-прежнему не были существенными.

Как видно из таблицы 7.3, за 11 месяцев в обеих группах рабочих произошли однонаправленные, но не одинаково выраженные сдвиги исследуемых биохимических показателей. Так, отмечались некоторое увеличение уровня общего белка в сыворотке крови, а также сдвиги в его фракционном составе: увеличение содержания альбуминов и снижение содержания глобулинов (преимущественно за счет альфа- и бета-фракций), в результате чего нарастал альбумин-глобулиновый коэффициент. Однако, если в группе, не получавшей ГК, перечисленные показатели (за исключением уровня общего белка) имели отрицательные статистически значимые отличия от исходных величин, то в группе лиц, получавших глутаминовую кислоту, ряд величин по своему значению был ближе к данным, измеренным до начала курса ГК (а также к показателям здоровых лиц).

Обнаруживалось некоторое положительное влияние глутаминовой кислоты на содержание Р-липопротеидов. Так, если у лиц, не получавших ГК,

Sulfatonic®

Таблица 7.2

Биохимические показатели состояния организма рабочих основных цехов криолитового завода (х ±)

Показатели	Г р у п п ы	
	Рабочие под фторэкспозицией	Здоровые ли ца (доноры)
Общий белок сыворотки крови, г/л	77,0 ± 0,76	75,0 ± 1,30
Белковые фракции сыворотки крови:		
Альбумины, %	56,8 ±0,61	57,9 ± 0,8
Глобулины, %	43,2 ±0,61	42,1 ±0,61
(XI - глобулин	4,76 ±0,19	4,67 ±0,14
(х2 - глобулин	7,77 ± 0,22*	8,36 ±0,17
(3 - глобулин	11,74 ±0,27*	10,84 ±0,18
у - глобулин	18,69 ±0,36	17,87 ±0,40
Альбумин-глобулиновый индекс	1,33 ±0,035	1,38 ±0,03
Общий билирубин сыворотки крови, мкмоль/л	12,01 ±0,75	12,05 ±0,87
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	5,20 ±0,14*	4,78 ±0,14
(3-липопротеиды сыворотки крови, мг/л	5690,3 ±230,12*	4613,0 ± 150,0
Активность АлТ сыворотки крови, ммоль/ч л	2,5 ± 0,26	2,0 ± 0,3
Копропорфирин в моче, нмоль/л	71,8 ± 12,52*	46,1 ±3,7
АДФ эритроцитов, ммоль/л	0,617 ±0,031*	0,469 ± 0,032
АТФ эритроцитов, ммоль/л	0,472 ± 0,035	0,466 ± 0,056
Коэффициент АТФ/АДФ	0,95 ±0,134	1,12 ± 0,191
Величина энергетического заряда эритроцитов	0,653 ±0,016*	0,586 ± 0,029
Активность СДГ лимфоцитов, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	518,3 ±46,1*	1018,0 ±52,7
Восстановленный глутатион эритро цитов, ммоль/л	1820,0 ±75,0	1740,0 ±70,0
Фтор в моче, мг/л	2,47 ± 0,27*	0,45 ± 0,06

Примечание: «*»

- изменение статистически значимо ниже или выше в сравнении с группой «здоровые лица» (P < 0,05)

Sulfatonic®

происходило дальнейшее его нарастание (5488,8±205,4 и 6524,0±694,6 мг/л до и после начала исследования), то, напротив, в группе с ГК отмечалась тенденция к его снижению (соответственно, 6110,0±267,5 и 5735,2±624,1 мг/л). Наиболее выраженные изменения активности АлТ в сыворотке крови также наблюдались в группе без ГК, где ее исходный уровень увеличивался по сравнению с начальной величиной практически в 3 раза, а в группе, получавшей препарат, только в 1,66 раза.

Существенным оказалось влияние ГК на состояние окислительно-энергетических процессов. У рабочих, получавших препарат, отмечалось статистически значимое повышение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов в сравнении с исходной величиной, в то время как в группе, не принимавшей ГК, данный показатель оставался на прежнем уровне. Аналогичные сдвиги наблюдались в отношении содержания восстановленного глу- татиона в эритроцитах крови, а также уровня АТФ и коэффициента АТФ/АДФ эритроцитов.

Концентрация фтора в моче в группе, принимавшей глутаминовую кислоту, регистрировалась на более низком уровне, чем у рабочих, не получавших ее (соответственно, 2,46 ±0,29 - до и 3,61±0,62 мг/л - после приема ГК и 2,52±0,38 и 5,04±1,26 мг/л без ГК). Снижение экскреции фтора с мочой под влиянием ГК отмечалось и в экспериментах на лабораторных крысах (см. Главу 3, где рассматривается возможная причина такого эффекта).

Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности показал, что основные ее показатели не имели значительных различий при сравнении изучаемых групп (таблицы 7.4 и 7.5). Однако наблюдалась некоторая тенденция к снижению числа дней ВУТ по болезни в группе с ГК и повышению их у лиц, не получавших препарата.

Обработка результатов исследования методом линейного дискрими-нантного анализа, проведенного на базе комплекса биохимических показателей (см. Главу 2), подтвердила положительные результаты проведенного

Sulfatonic®

Таблица 7.3

Сдвиги некоторых биохимических показателей ($x \pm 8_x$) за год работы под фтористой экспозицией у рабочих криолитового производства, получавших и не получавших глутаминовую кислоту (ГК)

Показатели	Рабочие, не получавшие ГК		Рабочие, получавшие ГК	
	Исходный показатель, п=16	Конечный показатель, п=16	Исходный показатель, п=16	Конечный показатель, п=16
1	2	3	4	5
Общий белок в сыворотке крови, г/л	74,8 ± 1,64	76,8 ±2,50	77,8 ±0,89	79,0 ± 1,20
Белковые фракции сыворотки крови, % - альбумины	56,0 ±0,78	60,7 ± 0,90**	57,3 ±0,77	59,8 ± 1,06
- глобулины	44,0 ±0,78	39,3 ± 0,90**	42,7 ±0,77	40,2 ± 1,02
- а! - глобулины	4,69 ±0,22	3,20 ± 0,27**	4,81 ±0,27	3,96 ± 0,23**
- а,2 - глобулины	8,06 ±0,31	6,15 ±0,30**	7,57 ±0,31*	6,73 ± 0,34**
- Р - глобулины	11,8 ±0,33*	10,7 ± 0,38*	11,7 ± 0,36*	11,1 ±0,39
- у - глобулины	18,8 ±0,48	19,1 ±0,73	18,4 ±0,45	18,9 ±0,49
Альбумин-глобулиновый индекс	1,29 ±0,04	1,56 ± 0,06**	1,35 ±0,04	1,50 ±0,06
Активность АлТ сыворотки крови, ммоль/ч л	3,2 ±0,5*	9,5 ± 2,5**	2,7 ±0,3	4,5 ±0,9*
Р-липопротеиды сыворотки крови, мг/л	5488,0 ±205,4*	6524,0 ± 694,6	6119,0 ± 267,5*	5735,2 ±624,1
Активность СДГ лимфоцитов, число гранул в 50 клетках	691,0 ±71,3*	664,0 ±63,1*	562,0 ±61,1*	762,0 ± 68,9**
В остановленный глутатион эритроцитов, ммоль/л	1820,0 ±70,0	1490,0 ±40,0	1810,0 ±90,0	1700,0 ± 160,0

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 7.3

1	2	3	4	5
Коэффициент АТФ/АДФ эритроцитов	0,75 ±0,06	0,72 ±0,25	0,78 ±0,10	0,86 ±0,32
АТФ в эритроцитах, ммоль/л	0,545 ± 0,054	0,392 ±0,12	0,466 ±0,043	0,407 ±0,09

Примечание: «*» отличие статистически значимо (P < 0,05) от показателя здоровых лиц;
«•» то же от исходного показателя (P < 0,05)

Таблица 7.4

Структура заболеваемости с ВУТ рабочих криолитового производства, получавших и не получавших глутаминовую кислоту (ГК)

Название групп и форм болезней	Рабочие, не получавшие ГК				Рабочие, получавшие ГК			
	Случаи		Дни		Случаи		д ни	
	До	По-сле	До	По-сле	До	После	До	После
ОРЗ	4	6,5	21,5	33,5	4	6,5	20	34
Другие болезни верхних дыхательных путей, включая хронический тонзиллит, ларингит	4,5	1,5	25,5	9,5	1,5	0,5	9	3,5
Пневмония	0,5		6,5					
Грипп	2	1	9,5	6,5	1,5	0,5	8	3
Болезни костно-мышечн. системы	2	3	16	14	2,5	1,5	11,5	9,5
Итого:	14,5	14,5	83,5	89	12	11	67,5	64

Sulfatonic®

Таблица 7.5
Основные показатели заболеваемости с ВУТ круглогодовых континген- тов рабочих криолитового производства, получавших и не получавших ГК

Показатели	Рабочие, не получавшие ГК		Рабочие получавшие ГК	
	До	После	До	После
Болевшие лица	44	50	34	40
Неболевшие лица	56	50	66	60
Случаи ВУТ по болезни	58	58	48	44
Дни ВУТ по болезни	334	356	270	256
Процент нетрудо-способности	0,92	0,98	0,74	0,70

курса биопрофилактики. Было установлено, что группы I и II (т.е., соответственно, группа, получавшая ГК до начала и после исследования), III и IV (группа, не получавшая ГК до начала и после исследования), II и IV (группа, получавшая и не получавшая ГК к концу исследования) разделимы, а гиперплоскости $P_{зь}$ разделяющей группы I и III не существует. Последнее означает, что все пациенты к началу исследования представляли собой однородную группу и, следовательно, дальнейшее расслоение этой группы на разделимые совокупности обусловлено исследуемыми факторами. В частности, возможность дискриминирования групп I и II или III и IV свидетельствует о неблагоприятных сдвигах, происшедших под влиянием продолжающейся фтористой экспозиции (а может быть и каких-то других факторов). Однако наиболее важна возможность дискриминирования групп II и IV, свидетельствующая о том, что к концу исследования они уже не представляли собой в равной мере репрезентативные выборки одной и той же совокупности, а могли быть отнесены к двум разным множествам. Поскольку единственным фактором, действующим на группу I, но не на группу II, являлся прием глутамииовой кислоты, это расслоение совокупностей можно рассматривать как результат такого приема. Иными словами, состояние организма,

Sulfatonic®

рассматриваемое в совокупности как «образ», определяемый 22-мя признаками, под влиянием лечения действительно изменилось. О том, что оно изменилось к лучшему, говорит приведенный выше анализ динамики отдельных признаков.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что длительное применение глутаминовой кислоты в производственных условиях препятствует прогрессированию метаболических нарушений, характерных для ранних проявлений профессионального флюороза. В целом результаты исследования согласуются с экспериментальными данными, описанными в главе 3. Одновременно испытание показало, что при проведении подобного биопрофилактического курса наибольшее предпочтение должно отдаваться не глутаминовой кислоте, а ее соли - глутаминату натрия, использование которой может позволить избежать некоторых побочных эффектов (в частности, изжоги). Наиболее удобным и контролируемым способом назначения глутамината натрия представляется внесение его в получаемое рабочими питание в качестве пищевой добавки в составе различных первых и вторых блюд.

В НИИ консервной и овощесушильной промышленности (ранее Всесоюзное научно-производственное объединение пищеконцентратной промышленности и специальной пищевой технологии) по нашему предложению была разработана рецептура такой пищевой приправы к первым и вторым блюдам. Содержание приправы на одноразовый обед не превышает 5 г (в том числе, 1,5 г глутамината натрия). Апробация приправы при одноразовом или длительном употреблении (до 3-х недель) в питании больных, находящихся на лечении в клинике профессиональных заболеваний Екатеринбургского медицинского центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, выявила ее хорошую переносимость, отсутствие диспептических или сосудистых расстройств, а также отрицательных биохимических сдвигов (см. табл. 7.6). Напротив, по некоторым из них (уровень a_2 - глобулинов,

Sulfatonic®

холестерина, (З-липопротеидов в сыворотке крови) отмечалась положительная динамика, и они приближались к данным по «здоровым лицам» (см. таблицу 7.2).

Таблица 7.6

Динамика некоторых биохимических показателей состояния организма больных клиники МНЦ профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, получавших в диетическом питании пищевой концентрат с глутаминатом натрия (рецептура № 1)

Показатели группы	До приема ($x \pm Б_x$)	После приема ($x \pm э_x$)
Общий белок сыворотки крови, г/л	75,8 ± 1,95	77,4 ± 1,72
Белковые фракции сыворотки крови:		
Альбумины, %	57,5 ± 1,9	57,2 ± 1,6
Глобулины, %	42,5 ± 1,9	42,8 ± 1,6
а] - глобулин	4,77 ±0,15	5,17 ±0,47
$а_2$ - глобулин	7,38 ± 0,35	8,66 ± 0,48
|3 - глобулин	10,83 ±0,53	10,97 ±0,53
у - глобулин	18,0 ± 1,74	18,06 ±0,89
Альбумин-глобулиновый индекс	1,46 ±0,13	1,36 ±0,09
Общий биллирубин сыворотки крови, мкмоль/л	9,36 ± 0,57	8,90 ± 0,66
Активность АлТ сыворотки крови, ммоль/ч л	3,2 ±0,14	4,2 ±0,11
Активность АсТ сыворотки крови, ммоль/ч л	2,1 ± 0,04	3,1 ±0,05
Холестерин сыворотки крови, ммоль/л	5,48 ±0,32	4,98 ± 0,28
Р-липопротеиды сыворотки крови, мг/л	6040,0 ±440,0	5400,0 ± 290,0

7.2. Эффективность пектина для детей с повышенным содержанием свинца в крови

Благоприятный токсикокинетический эффект пектинсодержащего (свекловичного) энтеросорбента, полученный на экспериментальной модели субхронической свинцовой интоксикации, явился основанием для проведения курса биопрофилактики для группы детей с повышенным содержанием свинца в крови. При этом пектин включался в состав конфет -драже в конфетной форме

Sulfatonic®

(массой 2 г), которые содержали 0,9 - 1,0 г пектина. Кондитерская форма потребовалась в связи с тем, что в качестве группы особого свинцового риска выступают дети дошкольного и младшего школьного возраста, для которых эта форма является наиболее привлекательной и удобной. Прием препарата осуществлялся в течение 16-24 дней в дозировке по 1 драже 2 раза в день, что соответствует лечебно-профилактической дозе, рекомендуемой для детей в методических документах [243].

Для подбора группы детей использовали данные о содержании свинца в крови 232 детей дошкольного возраста, полученные в рамках совместного российско-американского проекта со специалистами CDC - Центра по контролю и профилактике заболеваний США (C.Rubin, G. Noon) - при обследовании детей г. Красноуральска Свердловской области в 1997 г. Анализ этих результатов позволил выделить группу в 50 детей 3-6 лет, содержание свинца в капиллярной крови которых, определенное электрохимически с помощью системы Lead Care (ESA, Jne, Chelmsford, m.a.), составляло от 11,0 до 21,5мкг/дл.

Повторный анализ крови с помощью той же системы был осуществлен через месяц после начала приема пектинового драже, но для оценки результатов использованы данные только по тем детям, которые принимали драже не менее 16 дней (43 человека).

Поскольку за период между первым обследованием детей и началом курса биопрофилактики установился снежный покров (снижающий экспозицию через почву и почвенную пыль), можно было ожидать некоторого снижения уровня свинца в крови, не связанного с действием пектина. Для оценки этого снижения повторное определение свинца было одновременно с основной группой проведено у 10 детей, у которых первое определение дало результаты от 5,5 до 16,9 мкг/дл, но в среднем было ниже «уровня озабоченности» (10 мкг/дл).

Кроме РЬ-В, у детей определяли содержание ретикулоцитов в крови и активность фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови

Sulfatonic®

(цитохимическим методом), а также, в связи с возможным неблагоприятным влиянием энтеросорбентов на кинетику физиологически необходимых металлов, проводили химический анализ крови на содержание некоторых макро- и микроэлементов атомно-абсорбционным методом [89].

Испытание показало, что прием пектинового драже не вызывал (судя по наблюдениям медработников и воспитателей ДДУ, а также опросу родителей) каких-либо субъективных отклонений в состоянии здоровья детей. Выбранная форма пектинсодержащего препарата отмечалась как удобная и хорошо подходящая для применения в детском возрасте в отличие от табле- тированных видов энтеросорбентов.

Как видно из таблицы 7.7, из 43 детей, принимавших пектиновое драже в течение 16-24 дней подряд и имевших среднее исходное содержание свинца в крови 14,7±0,7 мкг/дл, этот показатель снизился до 11,7±0,7 мкг/дл, т.е. на 3 мкг ($P < 0,001$). Однако, если из этой группы исключить тех детей, о которых стало известно, что им свойственна привычка к поеданию снега (т.е. тех, у которых за период наблюдения пероральная «свинцовая доза» была предположительно повышена), то оказывается, что у остальных детей (при том же исходном уровне) РЬ снизился за период наблюдения еще сильнее: на 3,9 мкг/дл ($P < 0,001$).

Снижение свинца в крови сопровождалось лишь незначительным по- вышением активности СДГ лимфоцитов у детей, получавших пектин, а на показатель красной крови - ретикулоциты (которые и по исходным значениям не выходили за пределы региональной возрастной нормы) - оно не повлияло. Одной из возможных причин этого может являться незначительный по времени срок применения препарата, необходимый для перестройки об-

Sulfatonic®

Таблица 7.7

Влияние месячного приема драже с пектином на содержание свинца в крови, ретикулоцитов и активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов ($x \pm s_x$) у детей г. Красноуральска

Показатель	Получавшие пектин			Не получавшие пектин		
	Исходный показатель	Конечный показатель	п	Исходный показатель	Конечный показатель	п
Свинец в крови (вся группа), мкг/дл	14,7±0,70	11,7±0,70*	43	9,6±1,0	8,2±1,0	10
Свинец в крови (без «снегоедов»), мкг/дл	14,5±0,50	10,6±0,60*	37	Не было	Не было	
Ретикулоциты, ‰	9,94±0,51	6,88±0,62	17	7,75±2,50	6,20±0,99	10
СДГ лимфоцитов крови, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	400,4 ±21,06	420,3 ± 18,7	16	561,5 ±42,8	545,0 ± 25,6	10
Дети со свинцом в крови > 10 мкг/дл (вся группа)	100%	50%	43	Не было	Не было	

Примечание: «*» -отличие статистически значимое при сравнении исходного и конечного показателя внутри каждой группы ($P < 0,05$).

менных процессов, но, с другой стороны, это может указывать и на то, что воздействия, направленные только на токсикокинетику металла, оказываются недостаточными.

Результаты химического анализа крови детей на содержание макро- и микроэлементов не выявили значительного различия по большинству из них

Sulfatonic®

между группами, получавшими и не получавшими пектин (таблица 7.8). Исключение отмечалось лишь по уровню кальция, который при приеме драже в 2,3 раза превышал таковой у детей, принимавших пектиновое драже. Поскольку свинец и кальций являются антагонистами, можно предположить,

Таблица 7.8
Содержание макро- и микроэлементов ($x \pm в_x$) в крови детей после курса пектинопрофилактики (мкг/дл)

Химический Элемент	Группы детей	
	Получавшие пектин	Не получавшие пектин
Магний	186,6 ±7,16	167,6 ± 11,2
Кальций	112,1 ± 16,3*	48,2 ±23,5
Железо	3965,3 ± 135,7	3879,6 ±484,3
Медь	32,1 ±6,2	42,7 ± 18,5
Цинк	44,2 ± 1,4	39,3 ± 3,4
Марганец	1,17 ±0,20	0,87 ±0,15

Примечание: «*» - отличие статистически значимо от группы, не получавшей пектин ($P < 0.05$)

что, связывая свинец в толстом кишечнике, пектин способствует всасыванию кальция. (Аналогичный эффект наблюдался в экспериментах на животных, описанных в главе 4). Учитывая резкий дефицит кальция в рационе детей г. Красноуральска [336], этот эффект следует расценивать как положительный.

В целом, результаты курсового применения пектинового (свекловичного) энтеросорбента у группы детей г. Красноуральска, подвергающихся свинцовой экспозиции, показали, что его использование способствует снижению свинца в крови, а форма сладкого драже является удобным способом для применения в детском возрасте.

Проведенный курс биопрофилактики носил «пилотный» характер, но в совокупности с экспериментальными результатами позволял считать целесообразным провести курсы комплексной биопрофилактики вредных эффек

Sulfatonic®

тов токсичных металлов для детей, сочетающие в себе воздействия, направленные не только на токсикокинетику, но и на токсикодинамику.

7.3.Эффективность биопрофилактических комплексов (БПК) для детей, подвергающихся воздействию свинца в комбинации с токсичными металлами (хром, медь, кадмий) и мышьяком

Как уже указывалось, для многих промышленных регионов, в том числе, Уральского, наиболее типичным является одновременное воздействие тяжелых токсичных металлов в различных комбинациях. Состав таких комбинаций зависит от тех приоритетных металлов-загрязнителей окружающей и производственной среды, которые характерны для отрасли промышленности наиболее развитой в конкретном городе. Так, экспериментальное испытание комплекса средств биологической профилактики токсического действия на организм комбинации металлов: медь-свинец-мышьяк-кадмий (см. Главу 5), в котором соотношение между перечисленными металлами было ориентировано на условия токсической экспозиции детского населения г. Красноуральска, а также и г. Кировграда, показало, что наиболее высоким защитным эффектом по ряду токсикодинамических показателей обладает биопрофилактический комплекс (БПК), состоящий из пектинового энтеро- сорбента, глутамината натрия, поливитаминно-минерального препарата «Пиковит» и препарата кальция. Для комбинации с преобладанием хрома, ориентированной на условия токсической экспозиции населения г. Первоуральска, благоприятный профилактический эффект давал комплекс: растительный адаптоген сапарал, драже пектиновое и поливитаминно- минеральный препарат «Пиковит». Эти результаты позволили рекомендовать проведение контролируемых курсов биопрофилактики для детей данных городов на основе вышеуказанных комплексов, включающих препараты, допущенные к применению МЗ РФ.

Sulfatonic®

Принимая во внимание, что из вышеперечисленных металлов свинец является наиболее опасным для здоровья и развития детей, такие курсы было решено провести для детей, у которых ранее был обнаружен повышенный уровень содержания свинца в крови, и проконтролировать эффективность курса по снижению этого уровня и некоторым функциональным показателям состояния организма, характерным для свинцовой интоксикации.

Так, в г. Кировграде для детей проводился прием следующего био-профилактического комплекса (с учетом общепринятой дозировки каждого препарата):

- глутаминовая кислота в таблетках по 0,25 г, суточная доза 0,75 г, прием 3 раза в день после еды,

- пищевая профилактическая смесь на яблочном пектине (производитель ООО «Промавтоматика», г. Белгород), суточная доза 3 г в виде киселя, прием 2 раза в день (утром и в полдник) после еды,

- поливитаминный препарат «Пиковит» (КЯКА, Словения), суточная доза 4 пастилки, прием 2 раза в день по 2 пастилки независимо от приема пищи,

- криокомплекс «Кальций» (НПО «Сибиомед»), суточная доза 0,6 гр, прием по 0,3 г (1 таблетка) два раза в день после еды.

По данным биомониторинга, проведенного в ДДУ города, у 60,7 % детей было обнаружено превышение «уровня настороженности» содержания свинца в крови (10 мкг/дл). На основе этих данных курс биопрофилактики был начат у 47 детей, но оценить его эффективность (по содержанию свинца и кадмия, а также дельта-АЛК в моче удалось у 32 из них). Перед проведением и после завершения курса биопрофилактики у всех детей были взяты пробы утренней мочи. Исходное содержание указанных показателей у 32 детей, а также данные, полученные в конце курса, указываются в таблице 7.9.

Sulfatonic®

Таблица 7.9
Содержание 5-АЛК, свинца и кадмия в моче детей

Показатели	До начала курса БП $X \pm Б_X$	После окончания курса БП $X \pm Б_X$
5-АЛК, мкмоль/л	43,76±1,58	41,37±1,66
Свинец в моче, мкг/л	1,22±0,15	3,04±0,33*
Кадмий в моче, мкг/л	3,65±0,25 . 10^{-2}	5,68±0,88 . 10^{-2}*

Примечание: «*» -отличие статистически значимое при сравнении исходного и конечного показателя внутри группы ($P < 0,05$).

Результаты, представленные в таблице, показывают существенное повышение (статистически значимое) почечной экскреции свинца и кадмия под влиянием биопрофилактического комплекса, а также некоторую тенденцию к снижению 5-АЛК.

Экспериментальные данные, описанные в главе 4, свидетельствуют о том, что те средства, которые ослабляют токсическое действие свинца, способствуют снижению содержания свинца в организме (возможно, в результате защиты экскреторных органов от токсического повреждения этим металлом). Так было показано, что БК, состоящий из пектина, глутамината и глюконата кальция, приводил к снижению содержания свинца в крови и в костной ткани, а суточная экскреция с мочой была повышена на 23 %. Аналогичное соотношение между ростом экскреции и снижением свинца в крови было получено у крыс, получавших только пектин или глюконат кальция. Результаты, полученные при проведении данного курса биопрофилактики у детей, позволяют предположить развитие токсикокинетического эффекта, который способствует освобождению организма от свинца через почки (что может быть связано с ослаблением известной нефротоксичности этого металла). Поскольку в БК-комплекс входит и пектин, усиливающий выведение свинца через кишечник с калом, то усиленная экскреция его с мочой приобретает особое значение. Эффект усиления почечной экскреции кадмия также важен, поскольку нефротоксическое действие для него еще более характерно. Показателем благоприятного токсикодинамического

Sulfatonic®

эффекта БК является нарастающее во времени снижение одного из наиболее специфичных показателей действия свинца, каким является выведение 8-AJIK.

Еще один курс биопрофилактики проводился для детей города Первоуральска.

Результаты определения свинца в крови у 300 детей в возрасте 3-6 лет, живущих и посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ) г. Первоуральска, позволили сформировать две репрезентативные группы, условно обозначаемые как «получающая биопрофилактический комплекс - БПК» (59 детей) и «не получающая БПК» (54 ребенка). Средний возраст ребенка в группах равнялся, соответственно, 4,7±1,14 и 5,1±1,0 года, а среднее содержание свинца в капиллярной крови (определяемое с помощью системы Lead Care) 10,7±0,4 и 10,9±0,7 мкг/дл.

Первая из групп получала в течение не менее 28 дней биопрофилактический комплекс, который включал:

- адаптоген сапарал - через день по 1 таблетке после еды, утром;

- драже пектиновое (на основе свекловичного и яблочного пектина) по 2 драже после еды 2 раза в день (всего 1,0 г пектина);

- витаминно-минеральный препарат «Пиковит» (производств KRKA, Slovenia) - по 2 пастилки после еды 2 раза в день.

Вторая группа в течение того же срока получала таблетки аскорбиновой кислоты с глюкозой. По завершению курса биопрофилактики и оценки его эффективности и эта (так называемая «контрольная») группа получила тот же самый биопрофилактический комплекс.

Для суждения об эффекте проведенного курса сопоставлялись только показатели токсического действия свинца. (Определение свинца непосредственно перед началом и после проведения курса биопрофилактики не удалось осуществить по техническим причинам). Перед началом и после завершения

Sulfatonic®

биопрофилактики у детей определялись активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови и содержание дельта-АЛК в моче.

Применение комплекса не вызвало (по наблюдениям медработников и воспитателей ДДУ, а также родителей) каких-либо субъективных отклонений в состоянии здоровья детей. Только у 3-х детей родители «заподозрили» связь аллергических проявлений с приемом витаминно-минерального препарата «Пиковит», в результате чего он был отменен. При обработке результатов проведенного курса БП в обе группы включались только дети, принимавшие комплекс или витамин «С» с глюкозой в течение не менее 28 дней и имеющие данные по перечисленным анализам в начале и конце курса биопрофилактики.

Как видно из данных, приведенных в таблице 7.10, прием биопрофилактического комплекса привел у детей к статистически значимому повышению активности СДГ и снижению содержания 8-АЛК в моче в сравнении с исходными уровнями, что свидетельствует о благоприятной динамике этих показателей под влиянием биопрофилактического курса, которой не наблюдалось в группе, не

Влияние биопрофилактического курса на оцененные чувствительные показатели субклинической токсичности свинца у детей

получавшей его.

Sulfatonic®

Таблица 7.10

Показатели	Группа детей, получавшая комплекс				Группа детей, не получавшая комплекс			
	Исходный показатель		Конечный показатель		Исходный показатель		Конечный показатель	
	$X \pm Б_x$	п	$X \pm Э_x$	п	$X \pm 8_X$	п	$X \pm Б_x$	п
Активность СДГ, число гранул в 50 лимфоцитах	630,1 ±24,7	45	879,0 ±20,0*	45	783,2 ±28,2	49	742,4 ±28,6	49
8-АЛК в моче, мкмоль/л	40,5 ±2,41	43	31,8 ±2,21*	43	31,5 ± 1,58	49	33,5 ± 1,41	49

Примечание: «*» - отличие между исходным и конечным показателем статистически значимо ($P < 0,05$)

Sulfatonic®

Результаты проведения контролируемых курсов биопрофилактики для групп рабочих, подвергающихся хронической фтористой экспозиции в условиях производства, а также детского населения, проживающего в условиях техногенного загрязнения среды обитания тяжелыми металлами (свинец и его комбинация с мышьяком, хромом, кадмием и др.) показывают, что, судя по нормализации чувствительных показателей вредного действия изучаемых токсикантов на организм, испытанные биопротекторы и их комплексы могут быть рекомендованы к внедрению на территориях с аналогичным характером химического загрязнения производственной и окружающей среды.

В совокупности с экспериментальными результатами, полученные данные по исследованию эффективности биопрофилактических средств и их комплексов позволяют считать целесообразной практическую реализацию разработанных мер индивидуальной биологический профилактики.

8. ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Воздействию вредных неорганических веществ, в том числе, тех, которые были специально рассмотрены в данной диссертации (соединения свинца, мышьяка, хрома, марганца и фтора), подвергаются многочисленные профессиональные контингенты, занятые в горнорудной, металлургической, машиностроительной и химической промышленности, и еще большие популяции жителей тех зон, которые находятся под влиянием атмосферных выбросов, промышленных стоков и твердых отходов этих производств. Действуя даже в малых дозах, но на протяжении длительных периодов трудового стажа или всей жизни, указанные вещества вызывают широкий спектр вредных эффектов от сдвигов общей реактивности, функциональных расстройств и субклинических нарушений здоровья до выраженной патологии (Глава 1).

В то же время, с позиций экологической токсикологии, практически все неорганические соединения являются не менее, если не более стойкими, чем

Sulfatonic®

органические яды, которые обычно относят к «стойким органическим загрязнителям» (СОЗ) окружающей среды. Химические превращения, которым тот или иной элемент подвергается в воде, почве, биоте, могут изменить его миграционную способность и снизить в той или иной степени токсичность, но последняя в любом случае сохраняется. При этом токсичные элементы либо сами являются биотиками в малых дозах, либо вступают в конкурентные отношения с биомикроэлементами, а поэтому для них существуют и естественные «проторенные пути» перехода по так называемым пищевым цепочкам, вплоть до организма животных и человека, и естественные механизмы задержки в последнем.

Все эти обстоятельства делают высоко актуальной задачу поиска таких воздействий на организм, которые, являясь безвредными при длительном применении, способствовали бы повышению устойчивости групп риска к действию вредных факторов производственной среды и среды обитания.

Целью данного исследования явилось теоретическое обоснование и экспериментальная апробация основных принципов и некоторых технологий комплексной биологической профилактики хронических отравлений неорганическими соединениями токсичных элементов, базирующейся на выборе и оптимальном сочетании различных подходов к торможению развития таких отравлений.

Поставленные в работе задачи решались на моделях экспериментальных изолированных или комбинированных интоксикаций металлами, входящими в группу так называемых «тяжелых металлов» (свинец, хром, марганец и др.), а также мышьяком (металлоид) и фтором (галоген). Для торможения развития вредных эффектов указанных токсикантов в данной работе использовались специально отобранные безвредные препараты (разрешенные к применению МЗ РФ), направленность механизма действия каждого из которых соответствует

Sulfatonic®

перечисленным в главе 1 тем или иным аспектам индивидуальной биологической профилактики.

Особенности влияния каждого из изучаемых средств или их комплексов в качестве биопротекторов при изолированных интоксикациях свинцом, мышьяком, хромом, марганцем и фтором, а также при комбинированном воздействии тяжелых металлов и мышьяка разобраны в главах 3-6. Не повторяя ранее рассмотренного фактического материала и его детального анализа, в данной главе предполагается ограничиться обсуждением некоторых теоретических закономерностей, вытекающих из полученных результатов, а также практических соображений по выбору методов и средств биологической профилактики.

Обобщение результатов многочисленных экспериментов, связанных с профилактическим действием глутамината натрия (ГН) указывает, прежде всего, на проявляемое им двустороннее защитное действие, которое заключается в сочетании специфического и неспецифического механизмов биопротекторного действия.

Неспецифичность защитного эффекта глутамината проявляется в том, что под его влиянием в той или иной степени предупреждаются токсические эффекты достаточно различных по механизмам действия химических соединений, в частности, таких как фтор (галоген), свинец и хром (тяжелые металлы), мышьяк (металлоид), а по данным К.И. Морозовой [256], Б.А.Кацнельсона и соавт. [160] - также и диоксида кремния. С другой стороны, специфичность его действия проявляется в активации реакций окислительно-энергетического обмена, который не только тесно связан с уровнем общей защитной реактивности организма, но и нарушается в том или ином звене под влиянием ядов. Нарушение энергетического обмена имело место во всех экспериментах, моделирующих субхроническую интоксикацию фтором, свинцом, мышьяком, хромом или марганцем. В частности, это выражалось в изменении активности

Sulfatonic®

сукцинатдегидрогеназы (снижение при воздействии фтора, свинца, мышьяка и повышение под влиянием марганца и хрома), нарушении показателей аденилового обмена в эритроцитах (снижение уровня АТФ и соотношения АТФ/АДФ в большинстве опытов с фтором, мышьяком, марганцем, хромом, а также тенденция к увеличению содержания АДФ и коэффициента АТФ/АДФ при сохраняющейся концентрации аденозинтрифосфата - при воздействии свинца).

На фоне изменения энергетического обмена отмечены и нарушения различных показателей обменных процессов в организме животных, в частности, белковообразовательной и детоксицирующей функции печени, а также ее ферментного спектра, состояния центральной нервной системы и состава периферической крови.

Обнаруженное на примере свинцовой интоксикации наличие корреля-ционных связей активности СДГ (одного из ключевых ферментов цикла Кребса, относящегося к числу маркеров окислительно-восстановительных и биоэнергетических процессов) с показателями , характеризующими перечис-ленные выше метаболические сдвиги, свидетельствует о взаимосвязи био-энергетического обмена с другими проявлениями вредного действия токси ческого агента. На это же указывает и полученное на примере хронической фтористой интоксикации появление корреляционных связей между показателями аденилового обмена (содержание АТФ и АДФ, коэффициент АТФ/АДФ) и белкового спектра сыворотки крови, активности трансаминаз и т.д. Например, наличие связи между содержанием общего белка и АДФ, видимо, связано с подавлением образования АТФ, что в свою очередь может вести к подавлению синтеза белков, который тесно связан с биоэнергетикой клетки. Появление корреляционных зависимостей между отдельными тран- саминазами и содержанием альбуминов (или уровнем альбумин- глобулинового индекса), указывает на изменение активности указанных ферментов, которая связана с обменом аминокислот, входящих в состав белков. Возникновение отрицательной

Sulfatonic®

корреляционной связи между такими парами признаков как «время засыпания под гексеналом - величина коэффициента АТФ/АДФ» указывает на зависимость состояния центральной нервной системы у подопытных животных от уровня энергетического обмена. Развитие процессов возбуждения, о чем свидетельствует удлинение времени засыпания, сопровождается расходом АТФ и ведет к изменению коэффициента АТФ/АДФ.

Результаты исследования профилактического действия глутамината на фоне свинцовой, мышьяковой и фтористой интоксикации свидетельствуют о его корригирующем влиянии, прежде всего, на процессы биоэнергетического обмена (активность СДГ, уровень АТФ и коэффициент АТФ/АДФ, величина энергетического заряда эритроцитов). Стимуляция тканевых экисли- тельных процессов неизбежно затрагивает функциональные возможности каждого органа или тканей, т.е. ведет к общему возрастанию метаболизма. Поэтому не случайным является отсутствие многих статистически значимых корреляций, которые появлялись при интоксикации без защиты глутамина- том: между активностью СДГ и биохимическими сдвигами при воздействии свинца на фоне приема глутамината или показателями аденилового обмена и других тестов при использовании ГН при флюорозе.

Однако только к этому нельзя свести механизм активирующего действия глутамината. Нужно отметить, что эффективность глутаминовой кислоты при изученных интоксикациях оказалась различной. Ее выраженное профилактическое действие проявлялось только при субхронических отрав- лениях фтором, свинцом и мышьяком, а при воздействии хрома и марганца - практически не регистрировалось (только при лечебном приеме после отравления хромом-У1).

По видимому, для каждого из ядов основной причиной протекторного влияния может быть изменение какого-то особого, специфичного именно для него, ключевого звена токсикодинамики.

Sulfatonic®

Так, например, в механизме действия фтора важная роль отводится щавелевоуксусному ингибированию сукцинатдегидрогеназы [76]. Известно, что находясь в центре азотистого обмена, глутаминовая кислота обеспечивает переаминирование и непрямое дезаминирование большинства аминокислот, участвуя в обмене углеводов, жиров и липидов, синтезе азотистых оснований, гемоглобина и т.д. Легко превращаясь в а-кетоглутаровую кислоту, глутаминовая кислота участвует в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) и процессах окисления. При низкоэнергетическом сдвиге (снижение содержания АТФ, коэффициента АТФ, величины энергетического заряда эритроцитов), развивающемся при флюорозе, характерной неспецифической реакцией (которая может быть вызвана и другими токсическими факторами) является накопление щавелевоуксусной кислоты (ЩУК), приводящее к торможению активности СДГ. В свою очередь, ЩУК может быть удалена добавлением глутаминовой кислоты, что связано с вовлечением первой в реакцию пере- аминирования с ГК. Глутаминовая кислота, вступая в реакцию переамини- рования с ЩУК, снимает ингибирование этого важнейшего фермента ЦТК [64, 177] и переключает метаболизм на свободное окисление янтарной кислоты, что приводит к усилению синтеза АТФ. Последний, как известно, относится к факторам стабилизации клеточных мембран.

Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) представляет собой сложный комплекс, состоящий из белка, молекулы флавина и нескольких железопорфириновых молекул. Значительное количество железа, содержащееся в СДГ, не входит в состав тема, а соединяется с БН-группами белковой части фермента. Одним из ключевых первичных механизмов токсического действия свинца является его взаимодействие с сульфгидрильными группами таких ферментов. Действие свинца на СДГ заключается в инактивировании БН-групп и подавлении деятельности веществ, способных вызвать реактивацию фермента [61]. Под влиянием глутамината, возможно, происходит стимуляция ЦТК, способствующая

Sulfatonic®

окислению янтарной кислоты и возрастанию активности СДГ. По мнению М.Н. Кондрашовой [176], янтарной кислоте и СДГ принадлежит специфическая роль регуляторов интенсивности окислительных процессов, причем эндогенно возникшая янтарная кислота эффективнее добавленной примерно в 100 раз.

Блокирование БН-групп ферментов занимает ключевую роль в механизме действия и мышьяка. При этом особенно чувствительно к этому яду пируватное окисление в результате ингибиции АБ сульфгидрильного кофактора - дигидролипоата [123]. Возможно, и в данном случае имеет место коррекция глутаминатом одной из наиболее уязвимых для АБ стадий цикла три- карбоновых кислот - системы окисления пировиноградной кислоты.

Нельзя не заметить также , что при использовании в экспериментах с мышьяком витамина $B_ь$ оказывающего корригирующее действие на систему пируватоксидазы (угнетение которой наступает даже при малых дозах АБ) И, следовательно, относящегося к средствам токсикодинамической биопрофилактики данной интоксикации, отмечалась четкая тенденция к нормализации таких двух показателей, как содержание БН-групп в гемолизате крови и активность СДГ лимфоцитов. Данные тесты относятся к специфическим показателям мышьякового отравления, а их нормализация считается критерием эффективности применяемого антидота [289, 290, 360].

Слабая выраженность корригирующего эффекта глутаминат при хромовой интоксикации, по-видимому, может быть связана с тем, что хром ин- гибирует окислительно-восстановительный обмен на конечных этапах дыхательной цепи [396, 635], в то время как ГК оказывает регулирующую роль на первых звеньях энергетического обмена. Не исключено, что в развитии интоксикации хромом и марганцем играет роль не прямое, а опосредованное действие на энергетический обмен. При этом могут преобладать другие специфические эффекты, например, свойственные марганцу патофизиологические механизмы (холинергические и адренергические влияния), нарушение катехоламинового обмена и т.д., в которых

Sulfatonic®

такому метаболиту, как глутами- новая кислота, не отводится значительное место.

В то же время, не может не обратить на себя внимания тот факт, что такой типичный адаптоген как сапарал, защитный эффект которого не носит специфического характера и связан, по-видимому, только с общими адапта-ционными механизмами по типу О АС или СНПС по Н.В. Лазареву, оказывает определенное благоприятное профилактическое действие на фоне затравки соединениями хрома и марганца. Защитное действие сапарала проявляется также при фтористой и мышьяковой интоксикациях. При этом на фоне затравки фтористым водородом эффекты глутамината и сапарала практически не отличаются, однако при отравлении мышьяковистым ангидридом глутаминат в большей степени, чем сапарал, способствовал усилению нарушенного мышьяком синтеза АМФ и приближал активность СДГ к уровню интактного контроля. Это указывает на то, что при выборе препарата, обладающего как специфическим, так и неспецифическим действием, предпочтение должно отдаваться первому.

Вместе с тем, благоприятное влияние глутамината и сапарала проявилось в коррекции не только сдвигов в биоэнергетическом обмене, но и других показателей токсикодинамики свинца, мышьяка и фтора. В частности, при свинцовой интоксикации корригирующий эффект глутамината регистрировался также по показателям, отражающим функциональное состояние нервной системы (судя по уровню СПП и «норкового рефлекса) и печени (по показателям белкового обмена, активности ферментов АсТ и АлТ), перекис- ного окисления липидов (содержание МДА), состава красной крови (гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты), а также порфиринового обмена (5-АЛК и копропорфирин в моче). При мышьяковом отравлении нормализующее влияние ГН проявлялось по таким тестам как длительность гексеналового сна и активность аминотрансфераз, уровень СПП, а также 8Н-групп в гемо- лизате крови. При флюорозе глутаминат улучшал функцию оси гипофиз- надпочечники (судя по числу эозинофилов в

Sulfatonic®

крови) и ослаблял вызываемые фтором микроструктурные нарушения во внутренних органах. Таким образом, глутаминовая кислота стимулирует и другие процессы клеточного метаболизма.

Кроме того, анализ результатов экспериментов с глутаминатом натрия при свинцовой и мышьяковой интоксикациях (см. Главу 3) указывает на определенную схожесть этих эффектов с таковым у широко известного дитиолового антидота - сукцимера (димеркаптоянтарная кислота), что позволяет использовать глутаминат натрия в качестве его аналога.

В совокупности с результатами, полученными по показателям энергетического обмена, эти данные свидетельствуют о том, что механизм защиты глутаминовой кислоты связан с ее влиянием на токсикодинамические процессы. Вместе с тем, наряду с ослаблением токсических эффектов, вторичным результатом защиты организма от действия свинца, мышьяка и фтора явилось благоприятное влияние на показатели токсикокинетики указанных токсикантов (снижение содержания свинца в крови, мышьяка в печени, фтора в костной ткани). Аналогичный эффект наблюдался и при использовании сапарала на фоне фтористой и мышьяковой интоксикаций. По-видимому, этот эффект объясняется тем, что одним из результатов благоприятного влияния обоих биопротекторов на токсикодинамику является ослабление токсического повреждения органов, контролирующих элиминацию металлов из организма (печени и почек, в первую очередь). Такое снижение задержки свинца, мышьяка и фтора является вторичным механизмом ослабления некоторых проявлений их токсического действия.

В качестве биопрофилактического средства прямой токсикокинетиче- ской направленности во всех экспериментах в данной работе использовался пектиновый (свекловичный) энтеросорбент. Изолированное применение пектина на фоне субхронической свинцовой интоксикации способствовало снижению концентрации свинца в крови примерно в 2,6 раза. При этом отмечалось

Sulfatonic®

определенное положительное влияние свекловичного пектина, даваемого крысам перорально, также по некоторым показателям общетоксического действия (активность фермента АсТ, содержание общего кальция, малонового диальдегида в крови, копропорфирина в моче, «норковый рефлекс»). Пектин корригировал сниженный под влиянием свинца уровень общего кальция в сыворотке крови до нормальных величин. Последнее является результатом ослабления хорошо известного из литературы конкурентного влияния свинца на кишечное всасывание кальция. Обычно вызывающая опасение возможность того, что энтеросорбент, связывая не только свинец, но и другие металлы (кальций, медь, железо, магний и т.д.), относящихся к незаменимыми биоэлементами, может нарушить их баланс в организме, не нашла подтверждения в эксперименте с пектинсодержащим препаратом (изолированно или в комбинации), поскольку концентрация этих металлов в крови не снизилась.

Применение пектинового энтеросорбента оказывало благоприятное влияние на показатели токсикодинамики мышьяка, причем, по таким тестам как СПП, время засыпания под гексеналом, длительность гексеналового сна, активность АсТ и СДГ, содержание 8Н-групп отмечается четкая тенденция к их нормализации. Этот эффект, однако, логично рассматривать как вторичный, связанный со снижением внутренней дозы токсического металла.

Влияние кальция и меди на токсикокинетику свинца объясняется не просто связыванием токсического металла в крови или кишечнике, а антагонизмом (одновременно токсикокинетическим и токсикодинамическим), в который он вступает не только с перечисленными двумя металлами-биотиками, но и такими как цинк, железо, магний и т.д.

В связи с этим, дополнительное введение макро- и микроэлементов в организм оказывается полезным. Однако, если такой макроэлемент, как кальций, обмен которого регулируется сложной системой взаимодействующих гормонов, может назначаться (периодическими курсами) в сравнительно высокой дозировке

Sulfatonic®

(в 2-4 раза превышающую обычную физиологическую потребность), то назначение биомикроэлементов (например, меди) должно производиться на уровне биотических доз и с большей осторожностью, учитывая узость зоны, в которой физиологическая активность этих металлов переходит в токсическую.

Протекторное действие кальция при дополнительном увеличении его в диете экспериментальных животных, подвергающихся свинцовой экспозиции, проявилось не только в положительном влиянии его на состав красной крови, функцию печени и нервной системы, содержание МДА, порфирино- вый обмен, то также и на кинетику свинца. При этом, как и в эксперименте с пектином, содержание свинца в крови снижалось. (Важно отметить, однако, что снижение свинца в крови примерно на том же уровне, что пектин и кальций, давал и глутаминат натрия, препарат, действующий как токсикодина- мический биопротектор).

Влияние меди в биотической дозировке наиболее всего проявилось по специфическим показателям действия свинца (содержание ретикулоцитов, гемоглобина в крови, 8-АЛК и копропорфирина в моче и др.).

Таким образом, на материалах приведенных исследований можно сделать вывод о том, что названные два аспекта биологической профилактики- токсикокинетический и токсикодинамический - почти неразрывно связаны друг с другом и взаимообусловлены. Не только снижение задержки вредного вещества в организме тормозит развитие патологического процесса, но и повышение устойчивости к повреждающему действию этого вещества на клетки и органы, контролирующие эти процессы (легкие, печень, почки) способствует сохранению эффективности этих процессов и тем самым - снижению задержки. Такая двусторонняя зависимость токсикокинетического и токси- кодинамического эффектов глутамината и сапарала была неодинаково выражена при действии разных токсических агентов, однако, в целом, по- видимому, может рассматриваться в качестве общей закономерности.

Sulfatonic®

Как было показано выше на примере глутамината и сапарала, токсико-кинетические и токсикодинамические средства биопрофилактики могут быть: во-первых, специфичными для данного яда, если они вмешиваются в механизмы токсикодинамики и токсикокинетики, присущие только ему (или в такие, которые играют при данной интоксикации ключевую роль); во- вторых, направленными на механизмы, существенные в токсикокинетике и/или токсикодинамике целой группы ядов; в-третьих, быть совершенно не специфичными, если их эффект реализуется через такие реакции организ- менного уровня как общий адаптационный синдром или как СНПС по Н.В. Лазареву, повышающими эффективность самых различных общих защитных механизмов. Однако и в последнем случае какой-то из этих защитных механизмов для конкретного вредного фактора может иметь особое значение, а для другого - быть менее важным или вообще незначительным.

Помимо глутамината и сапарала, в качестве примера, демонстрирующего взаимовлияние специфического и неспецифического действия биопротектора, могут служить результаты экспериментальной бальнеотерапии свинцовой интоксикации. Применение сероводородных ванн оказывало наиболее благоприятное влияние на специфические показатели, характеризующие токсическое действие свинца. Нормализация последних, по-видимому, была связана с введением экзогенного H_28, способствующего включению БН-групп (блокада которых наступает при действии свинца) в цепь биохимических превращений. В то же время, наблюдаемая коррекция таких показателей, как уровень МДА в сыворотке крови, восстановленного глутатиона в гемолизате крови и активность СДГ в лимфоцитах крови, свидетельствует о повышении общей резистентности организма. Известно, что это повышение является характерным для таких средств бальнеотерапии как минеральные ванны.

Таким образом, вторая закономерность биологической профилактики, о которой позволяют говорить рассмотренные исследования, состоит в том, что

Sulfatonic®

количественно неодинаковая ее эффективность при действии различных веществ, зависит от сочетания специфических (для данной патологии) и не специфических механизмов действия биопротектора, но, по всей вероятности, эти типы защиты сочетаются в любом случае.

Особо следует подчеркнуть при этом важное значение неспецифического биопротекторного действия. Во-первых, оно означает реальную возможность того или иного эффекта соответствующих средств не только при изученных в данной работе, но и при многих других хронических интоксикациях (во всяком случае, оправдывает проведение соответствующих испытаний). Во-вторых, эффективность адаптогенов косвенно свидетельствует о возможной конкретной пользе других способов повышения неспецифической сопротивляемости, хорошо известных профилактической медицине, но далеких от массового использования (физическая культура, закаливание, рациональное питание, в целом здоровый образ жизни).

Рассмотренные выше соотношения между основными звеньями, направлениями и эффектами индивидуальной биопрофилактики могут быть представлены на следующей схеме.

Sulfatonic®



Схема 8.1. Система активной индивидуальной биологической профилактики

Одной из задач данного исследования являлась проверка гипотезы о возможности повышения эффективности биопрофилактики изучаемых интоксикаций путем комбинирования различных биопротекторов, имеющих различные точки приложения и механизмы действия. Подтверждением вышесказанной гипотезы явились результаты исследований, полученные на примере свинцовой и мышьяковой интоксикаций.

Так, в субхроническом эксперименте на крысах, подвергавшихся затравке ацетатом свинца, было показано, что прием биопрофилактического комплекса, состоящего из глутамината как средства, повышающего неспецифическую резистентность организма, свекловичного пектинового энтеросорбента, способствующего выведению свинца из организма и препятствующего его первичной и вторичной резорбции, и кальция (в виде глюконата

Sulfatonic®

кальция) как антагониста свинца на звене кишечного всасывания и некоторых других звеньях токсикокинетики и токсикодинамики дает выраженный профилактический эффект.

Особо следует отметить статистически значимое снижение концентрации свинца в крови примерно в 2,4 раза. Вместе с тем, если по этому токси-кокинетическому эффекту особых преимуществ именно комплексной био-профилактики сатурнизма по сравнению с применением одного только кальция или пектина не было выявлено, то эффективность по влиянию на токси-кодинамику биопрофилактики по показателям развития интоксикации в группах, получавших те же средства раздельно, была безусловно ниже. Из 25 токсикодинамических показателей, регистрировавшихся в этом исследовании, положительный эффект (выражавшийся в статистически значимом бла-гоприятном отличии от незащищенной группы и/или в сближении с соответ-ствующей контрольной) дали только 5 в группе, получавшей пектин, 7 - в группе, принимавшей кальций, 8 - в группе крыс с глутаминатом натрия, и 12 - при приеме полного комплекса.

Дополнительным подтверждением сравнительной эффективности изо-лированного и комплексного применения биопротекторов явились результаты математического анализа на основе распознавания образов. Пошаговый дискриминантный анализ показал, что так называемый «обобщенный статус организма» (ОСО), включавший 13, как специфических для свинца, так и интегральных, токсикодинамических показателей, надежно дискриминируется не только при сопоставлении всех групп «свинец» с группой «контроль», но и при сопоставлении группы «свинец без протектора» с любой группой «свинец+протектор». При этом ОСО, описываемый всем комплексом признаков, в группе получавшей комбинированную биопрофилактику, надежно дискриминируется от ОСО в любой из групп, получавших только один биопротектор. Если же положить на одну ось численную оценку «удаленности»

Sulfatonic®

каждой из групп «свинец без биопротекторов» при их попарном сопоставлении на основе всех 13 признаков, расположенных в порядке информативности (т.н. расстояние Махаланобиса), то очевидно, что эта удаленность максимальна как раз для группы, получавшей все 3 биопротектора.

На примере мышьяковой интоксикации при использовании комплекса, включающего в себя глутаминат, тот же свекловичный пектин и витамин В), было также выявлено значительное преимущество комплексного применения препаратов перед изолированным. При этом было отмечено снижение на 27,5% содержания АБ в печени и наибольшее количество положительных токсикодинамических сдвигов в печени крыс, получавших полный комплекс.

Принимая во внимание, что мышьяк относится к веществам, обладающим мутагенным и канцерогенным действием, особый интерес представляет исследование антимутагенной эффективности перечисленных препаратов, как при комплексном, так и при изолированном их применении. При этом было показано, что введение каждого из профилактических средств ведет к некоторому снижению числа микроядер в полихроматофильных эритроцитах, однако, статистически значимым в сравнении с группой «мышьяк» уменьшение числа микроядер становится только при использовании полного комплекса препаратов. Можно предположить, что уменьшение числа микроядер связано, скорее всего, с уменьшением эффективной внутренней дозы металла-мутагена, обеспечившим более благоприятную картину и токсикодинамических показателей.

Отметим, что параллельное сравнительное исследование эффективности комплекса, включавшего не глутаминат, а сапарал в сочетании с пектином и поливитаминно-минеральным препаратом «Пиковит», в состав которого входит витамин $B_ь$ не выявило его преимущества, как по показателям токсического, так и мутагенного действия. Это указывает на значение специфического механизма благоприятного действия не только витамина $B_ь$ но и глутамината на токсикодинамику мышьяка в отличие от сапарала, которому в целом присуще

Sulfatonic®

неспецифическое влияние на организм. В то же время, включение сапарала (проявившего большую эффективность по сравнению с глутаминатом при введении $K_2Cr_20_7$ или СгСЬ) в состав биопрофилактического комплекса (БПК) совместно с пектиновым энтеросорбентом и вита- минно-минеральным препаратом «Пиковит» для биопрофилактики субхронической интоксикации хромом-VI, усиливает противотоксическое действие БПК.

Таким образом, результаты этой серии экспериментов позволяют сделать вывод о том, что для повышения эффективности комплексной биологической профилактики, в первую очередь, следует испытывать и применять сочетания таких средств, которые имеют не совпадающие точки приложения защитного действия и/или основные механизмы его. Так, ни синергизма, ни даже простой аддитивности благоприятных эффектов не отмечается, если основной механизм защитного действия сочетаемых биопротекторов совпа дает. Например, совместный прием глутамината натрия и сапарала на примере интоксикаций фтором, мышьяком и марганцем, не давал дополнительного усиления протекторного действия, поскольку уже при их изолированном использовании достигается свойственный им защитный эффект. В случае с фтором и мышьяком, где влияние глутамината натрия определяется не только специфическим его эффектом, но и действием в качестве неспецифического адаптогена (а эффект сапарала связан именно с последним), потенцирование при одинаковых механизмах защитного действия, по-видимому, является маловероятным. Наблюдаемое при использовании глутамината или сапарала благоприятное влияние на биоэнергетическиий обмен, который через стабилизацию клеточных мембран повышает резистентность к повреждающему действию фтора или мышьяка, является, по-видимому, общим для этих двух препаратов. Естественно, что эта резистентность не может увеличиваться до бесконечности. Аналогичное явление отмечалось при изучении противокварцевых протекторов К.И. Морозовой и соавт. [255], когда было показало, что и комбинация глутамината с

Sulfatonic®

яблочной или янтарной кислотой, обладающими практически равным протекторным эффектом, также не приводит к его усилению.

Тот факт, что потенцирование токсического действия (синергизм) наблюдается именно при таком несовпадении или неполном совпадении токсикокинетических или токсикодинамических механизмов действия яда, является хорошо известной токсикологической закономерностью. Проведенные исследования дают основание говорить об аналогичной закономерности биологической защиты от яда: синергизм защитного действия наблюдается в тех комплексах биопротекторов, в которых сочетаются защитные факторы с неодинаковым механизмом действия. Подобное подтверждение защитного действия получила Ю.В. Пластинина [319] на примере биопрофилактики силикоза, которая показала, что комбинированное применение йодных ванн и магнитного поля дает более выраженный эффект, чем изолированное.

На базе полученных результатов были проведены несколько экспериментов, посвященных комплексной биопрофилактике комбинаций металлов, включавших свинец, мышьяк, хром, медь и кадмий.

Одновременное воздействие на организм тяжелых металлов (свинец, хром, медь, кадмий и др.) мышьяка в различных комбинациях и соотношениях является наиболее типичным для многих промышленных регионов, в том числе, Уральского. Токсический эффект таких комбинаций может проявляться в виде простой суммации, синергизма, независимого действия или антагонизма. Чем больше компонентов входит в комбинацию, тем сложнее прогнозировать итоговый эффект [150, 159]. Включение в этот процесс биопротектора, а тем более, комплекса биопротекторов разного механизма действия делает результат еще менее прогнозируемым. Поэтому положительные итоги испытания комплексов препаратов на моделях изолированных интоксикаций, хотя и необходимы для теоретического обоснования и выбора средств, включаемых в

Sulfatonic®

биопрофилактический комплекс от действия комбинации металлов, требуют в каждом случае дополнительной специальной экспериментальной проверки.

Анализ результатов, полученных при испытании указанных выше биопрофилактических средств, объединенных в различные комплексы, на моделях двух комбинаций тяжелых металлов: свинец-медь-мышьяк-кадмий и хром-свинец-мышьяк-кадмий, показал, что состав и соотношение металлов в комбинации оказывают существенное влияние на эффективность биопротекторов.

Так, было получено, что если профилактическое введение комплекса, состоящего из сапарала, пектинового энтеросорбента и поливитаминно-минерального препарата «Пиковит», способствует задержке развития комбинированной интоксикации хромом-свинцом-мышьяком-кадмием по целому ряду токсикодинамических показателей, приводит к снижению хрома и свинца в крови и тормозит мутагенную активность комбинации металлов (судя по результатам микроядерного теста), то для комбинации металлов медь-свинец-мышьяк-кадмий этот же биопрофилактический комплекс (БПК) обладает менее выраженным защитным действием. Напротив, замена в том же БПК сапарала на глутаминат натрия в комбинации металлов, содержащих медь, способствует значительному повышению его профилактической эффективности. При этом именно БПК, содержащий глутаминат натрия, а не сапарал, приводит к снижению мутагенного эффекта комбинации металлов при анализе числа микроядер в полихроматофильных эритроцитах как у белых инбредных крыс, так и у линейных мышей Ba1Ь/c.

Кроме того, этот же БПК, проявлял более стойкое профилактическое действие при разобщении с комбинированной токсической экспозицией, при продолжающемся приеме БПК в период ее прекращения и при ее продолжении без защиты. По-видимому, более выраженный протекторный эффект данного Б ПК связан с присущим глутаминовой кислоте как неспецифическим

Sulfatonic®

адаптогенным действием, так и с ее специфическим влиянием в качестве активного метаболита на некоторые механизмы, контролирующие определенные звенья токсикодинамики металлов, входящих в состав комбинаций (например, свинца и мышьяка, о чем свидетельствуют ранее описанные данные по экспериментам, связанным с изучением эффективности глутамината натрия при изолированном введении этих элементов).

Результаты исследований, касающихся попытки снижения мутагенной (соответственно, канцерогенной) активности тяжелых металлов и их комбинаций с помощью изучаемых протекторов, еще раз подтвердили тот факт, что степень выраженности антимутагенного действия биопрофилактических средств находится в прямой зависимости от состояния показателей, характеризующих как их токсикодинамические, так и токсикокинетические эффекты. Можно предположить, что выявленное антимутагенное действие, вероятнее всего, связано не со специфическим антигенотоксическим влиянием БПК, содержащего глутаминат, а с уменьшением эффективной дозы металла-мутагена в организме животного.

Вместе с тем, нельзя не отметить, что наблюдаемый в проведенных экспериментах с мышьяком или комбинациями металлов, антимутагенный эффект, так же как и антитоксический, практически всегда сочетается с повышением неспецифической резистентности организма. Об этом, в частности, свидетельствует исследование используемых в данной работе тестов (активность СДГ, содержание адениловых нуклеотидов, МДА, восстановленного глутатиона, а также уровень лимфоцитов и нейтрофилов в крови), характеризующих состояние общих неспецифических адаптационных реакций организма.

Например, при испытании эффективности биопрофилактического комплекса, состоящего из сапарала, пектина и препарата «Пиковит» на фоне затравки комбинацией металлов хром-свинец-мышьяк-кадмий, было обнаружено, что его прием приводит к нормализации большинства из перечисленных выше

Sulfatonic®

показателей. Так, обнаруживалось, что содержание лимфоцитов и нейтрофилов в крови соответствовало реакции тренировки и активации [72], формирование которых свидетельствует о высокой резистентности Именно при реакции активации практически всегда, как считает А.Х. Гарка- ви и соавт. [72], значительно повышена активность СДГ, одного из важных ферментов окислительно-восстановительного обмена. Сопряженно с ключевыми ферментами окислительного метаболизма функционирует система глу- татиона, которая принимает участие в молекулярных механизмах формирования неспецифической резистентности к воздействию вредных факторов. Увеличение содержания восстановленного глутатиона в сыворотке крови до контрольного уровня при введении комплекса профилактических средств на фоне затравки указывает на формирование защитной реакции. Наблюдаемое повышение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови также рассматривается в качестве показателя повышения адаптационных возможностей организма через антиокислительную систему организма.

Аналогичные положительные эффекты, свидетельствующие о развитии состояния неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) организма, могут быть приведены и на примерах других интоксикаций.

В целом, данные, полученные в серии экспериментов, посвященных комплексной экспериментальной биопрофилактике комбинированных ин- токсикаций, показывают, что антитоксическая и антимутагеная эффективность того или иного комплекса биопротекторов, обладающих разными механизмами действия, определяется конкретным составом комбинации металлов и требует специальной экспериментальной проверки.

Особый интерес представляет обнаруженная в опытах in vivo и in vitro способность глутамината натрия и сапарала повышать устойчивость макрофагов к цитотоксическому действию малорастворимых соединений изучаемых токсичных металлов. При этом наиболее выраженный цитопротектор- ный

Sulfatonic®

эффект проявлялся в отношении оксида свинца, фторида кальция и ор- то-арсената кальция. Оба адаптогена в целом давали близкую выраженность цитопротекторного действия. По-видимому, последнее может быть связано со стабилизацией клеточных мембран через активацию важнейшего для нее биоэнергетического обмена. Последнее характерно как для глутамината, так и сапарала.

В связи с этим, четвертая закономерность, выявленная при постановке указанных экспериментов, состоит в том, что средства, повышающие неспе-цифическую сопротивляемость организма, в той или иной мере повышают резистентность макрофага к цитотоксическому повреждению. Если учесть, что в ряде отраслей промышленности воздух рабочих зон и атмосферные выбросы содержат эти элементы либо преимущественно, либо хотя бы отчасти в виде аэрозольных частиц малорастворимых соединений, и что жизнеспособный легочный (альвеолярный) макрофаг является основным эффектором процесса самоочищения глубоких дыхательных путей от таких частиц, то понятно, почему эта закономерность имеет важное практическое значение.

В целом, экспериментальные исследования показывают, что конкретные технологии биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями токсичных элементов должны базироваться на выборе и оптимальном сочетании различных подходов к торможению развития таких отравлений. В частности, они должны включать неспецифическое повышение сопротивляемости организма, стимуляцию токсикокине- тических процессов и некоторые воздействия на основные токсикодинами- ческие звенья воздействия яда. Потенцирование (синергизм) защитного действия наблюдается только в тех комплексах биопротекторов, в которых сочетаются факторы с неодинаковым механизмом действия.

Sulfatonic®

Изученные средства индивидуальной биологической профилактики, направленной на повышение резистентности организма к вредному действию загрязнителей производственной и окружающей среды, должны рекомендоваться:

- рабочим, участвующим в технологических процессах, сопровождающихся выделением в производственную среду фтора, свинца, хрома, мышьяка, а также комбинаций свинца другими тяжелыми металлами (хром, медь, мышьяк, кадмий);

- населению, в том числе, детскому, проживающему вблизи автомагистралей, и в зонах, находящихся под влиянием выбросов промышленных предприятий, содержащих перечисленные металлы.

Учитывая хронический характер и фактическую непрерывность такой экспозиции, биопрофилактические курсы должны быть продолжительностью около одного месяца и проводиться 3-4 раза в году, а дозировки препаратов учитывать возраст и уровень экспозиции токсичных металлов. Глута- минат натрия рекомендуется включать в состав специальной пищевой приправы, рецептура которой разработана в рамках одной из задач данной работы и апробирована в клинике профпатологии Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпред- приятий МЗ РФ.

Обоснованные в работе биопрофилактические средства и их комплексы могут быть использованы и для патогенетической терапии изученных интоксикаций. Известно, что различаясь по цели (предупреждение или задержка развития заболевания в первом случае и излечение или хотя бы снижение тяжести и вероятности его - во втором) биопрофилактика и терапия в ряде случаев могут иметь общие механизмы, а их методы и средства совпадать.

Принципы и методические подходы к индивидуальной биологической профилактике хронических интоксикаций неорганическими ядами, рассмотренные в данной работе, создают теоретическую и экспериментальную основу

Sulfatonic®

для рекомендаций по подбору биопротекторов и проведению контролируемых курсов биопрофилактики применительно к конкретным условиям

275

изолированной или комбинированной экспозиции работающего и общего (в том числе, детского) населения. Состав и схемы применения биопрофилактических комплексов для детского населения, проживающего в зонах техногенного загрязнения среды обитания, внедрены в практику работы детских дошкольных учреждений ряда городов Свердловской области. Материалы исследований включены в областную целевую программу «Экология и природные ресурсы Свердловской области на 2003-2005 г.г.» (раздел «Реабилитация здоровья населения, проживающего на экологически неблагополучных территориях Свердловской области»).

276 **ВЫВОДЫ.**

1. Научно обоснованные и апробированные технологии биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями на базе оптимального подбора биопротекторов (глутаминат натрия, растительный адаптоген сапарал, пектиновые энтеросорбенты, отдельные витамины и металлы-антагонисты, поливитаминно-минеральные препараты, сероводородные ванны), воздействующих на общие и специфические механизмы токсикодинамики и токсикокинетики, обеспечивают повышение устойчивости организма к действию неорганических соединений токсичных элементов и являются одним из новых эффективных направлений снижения индивидуального риска профессионального или экологически обусловленного заболевания в условиях промышленного загрязнения производственной среды и среды обитания.

2. Прием глутамината натрия и сапарала приводит к благоприятному изменению токсикодинамики, результатом которого является ослабление функциональных проявлений свинцовой, мышьяковой и фтористой интоксикации (нормализация ряда показателей, отражающих состав красной крови, функциональное состояние нервной системы, печени, уровень энергетического и

Sulfatonic®

порфиринового обмена), а также оказывает положительное влияние на токсикокинетику свинца, мышьяка и фтора, способствуя снижению их задержки в организме (свинца в крови - в 2,3 раза, мышьяка в печени - в 1,12-1,5 раза, фтора в костной ткани - в 1,3 раза).

3. Комплексное применение биопрофилактических средств (глутаминат натрия или сапарал, кальций и витамин B_t или поливитаминно- минеральный препарат"Пиковит") при изолированных свинцовой и мышьяковой интоксикациях, а также при воздействии многокомпонентных комбинаций токсичных металлов (свинец-медь-хром- кадмий и др.), является более эффективным (по показателям биоэнергетического и порфиринового обмена, функционального состояния печени и нервной системы) по сравнению с использованием отдельных биопротекторов. Потенцирование (синергизм) защитного действия проявляется только в тех комплексах биопротекторов, Р которых сочетаются факторы с принципиально неодинаковыми механизмами действия. Данная закономерность подтверждена с помощью математического анализа на основе дискриминирования состояний организма.

4. Наряду со снижением токсического эффекта металлов и накопления их в организме, экспериментально установлена антимутагенная активность испытанных биопрофилактических комплексов (снижение частоты микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга экспериментальных животных на 28,4-44,4 %), что является актуальным с учетом присутствия в среде обитания мышьяка и тяжелых металлов, обладающих канцерогенным и/или мутагенным действием.

5. Способность глутамината натрия или сапарала к защите фагоцитарного механизма самоочищения легких от цитотоксического повреждения фагоцитируемыми частицами малорастворимых соединений свинца, мышьяка и фтора, проявляющаяся в снижении отношения нейтрофильных лейкоцитов и альвеолярных макрофагов на 28,3-33,4% и увеличении числа жизнеспособных перитонеальных макрофагов на 10,4-19,3 %, повышает практическое

Sulfatonic®

использование этих биопротекторов в условиях длительной ингаляционной экспозиции к малорастворимым соединениям химических элементов.

6. Биопрофилактическая эффективность применения сероводородных ванн при свинцовой интоксикации объективно проявляется в коррекции уровня БН-групп в сыворотке крови на 15,6%, восстановленного глутатиона в гемолизате крови - на 15,5 %, эозинофилов в крови на 30,9%, копропор- фирина в моче - на 14,2 % и др., что дает основание рекомендовать использование сульфидных ванн в качестве одного из средств немедикаментозной биопрофилактики.

7. Экспериментальные исследования позволили создать теоретическую основу и действующую оперативную модель выбора наиболее эффективных биопрофилактических комплексов применительно к конкретным условиям изолированной или комбинированной токсической экспозиции взрослого и детского населения. Основной принцип подбора средств для проведения курсов биологической профилактики заключается в использовании биопротекторов, сочетающих различные механизмы биологической защиты: неспецифическое повышение резистентности организма, стимуляцию токсикокинетических процессов, воздействия на основные токсикодинами- ческие звенья интоксикации.

8. Реализация мер индивидуальной биопрофилактики в виде контроли- руемых курсов некоторых биопрофилактических комплексов для детей проживающих на территориях 3-х городов Свердловской области, среда обитания которых загрязнена рядом вредных веществ техногенного происхождения (свинец, хром, мышьяк, медь, кадмий), объективно приводила к снижению содержания свинца в крови (в 1,4 раза), увеличению уровня выведения свинца и кадмия с мочой (в 2,5 и 1,6 раза, соответственно), а также положительной динамике токсикодинамических показателей (коррекция уровня дельта-АЛК в моче на 21,5 % и активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови на 28,4 %). У рабочих, подвергающихся фтористой экспозиции, курсовой прием глутаминовой кислоты препятствовал прогрессирова- нию метаболических нарушений при продолжении работы в тех же условиях.

Sulfatonic®

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абеуов, Б. А. Использование энтеросорбции при интоксикации металлами/Б .А. Абеуов //Проблемы токсикологии и эпидемиологии: Тез. докл. Международ, конф. 11-19 мая 1993 г. - Пермь, 1993. - С. 146-147.
2. Абрамова, Ж.И. Вопросы специфической профилактики некоторых профессиональных интоксикаций / Ж.И. Абрамова: Тез. докл. науч. сессии, посвящ. 40-лет. НИИ гиг. труда и профзаболеваний. - Л., 1964. - С. 102-105.
3. Абрамова, Ж.И. Справочник по профессиональной патологии /Ж.И. Абрамова, Л.Н. Грацианская З.Х. Черный. - Л.: Медицина, 1981. - С. 153-155.
4. Аверьянова, Н.И. Влияние химического загрязнения окружающей среды на состояние детей: Дис. ... докт. мед. наук / Н.И. Аверьянова. - Пермь, 1996.- 333 с.
5. Авцын, А.П. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, В.А. Жаворонков, М.А. Риш . - М.: Медицина, 1991. - 495 с.
6. Авцын, А.П. Патология флюороза / А.П. Авцын, В.А. Жаворонков. - Новосибирск, 1981. - 334 с.
7. Алешин, И.А. Хром как микроэлемент и процессы биоэнергетики / И.А. Алешин, А.И. Венчиков, Н.И. Губанов // Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсибилизации: Сб. науч. тр. - Актюбинск, 1981.- С. 108-109.
8. Андреева, Л.И. Модификации метода определения перекиси липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А.Кишкун // Лабор. дело. - 1988. - № 11. - С. 41-43.
9. Антонян, О.А. Процесс перекисного окисления липидов при флюорозе, / О.А. Антонян // Журнал эксперим. и клин. Мед. - 1980. - т. 20. - № 4. - С. 381-388.
10. Аронова, Г.В. О противофиброзном эффекте глутаминовой кислоты при экспериментальном силикозе и асбестозе / Г.В. Аронова, Б.Т. Величковский, А.М. Генкин, К.И. Морозова // Гиг. труда. - 1980. - № 1. -С. 12-15.

Sulfatonic®

11. Артамонова, В.Г. К вопросу о медицинской профилактике интоксикации ртутью и свинцом / В.Г. Артамонова, В.А. Дадали, О.Г. Плющ // Тез. докл. I съезда токсикологов России 17-20 ноября 1998 г.-М.,1998.-С. 29.
12. Артамонова, В.Г. Новые стратегии и программы системы профилактики профессиональных и экологически обусловленных заболеваний / В.Г. Артамонова, А.В. Шабров, В.Г. Маймулов // Медицина труда в третьем тысячелетии:Тез.докл.междун.конф.23-25 июля 1998 г.-М.,1998.-С. 229.
13. Артамонова, В.Г. Перекисное окисление липидов в крови человека при воздействии малых концентраций свинца / В.Г. Артамонова, А.Г. Шлейкин, Т.Г. Федорова, Е.К. Полканова // Загрязнение окружающей среды. Проблемы токсикологии и эпидемиологии: Тез. докл. Межд. конф. - Пермь, 1993. - С. 152.
14. Артамонова, В.Г. Профессиональные болезни / В.Г. Артамонова, Н.Н. Шаталов. - М.: Медицина, 1988. - 415 с.
15. Артамонова, В.Г. Эколого-гигиенические аспекты воздействия промышленных поллютантов на состояние здоровья работающих / В.Г. Артамонова, А.Н. Чердник, Л.С. Орешко Л.С. // Здоровье и химическая безопасность на пороге XXI века: Тез. докл. Междун. симпоз. 14-16 июня 2000 г. - СПб. - 2000. - С. 11-12.
16. Архипова, О.Г. Комплексоны в клинике профзаболеваний /О.Г. Архипова, Л.А. Зорина, Н.С. Соркина . - М.: Медицина, 1975. - 160 с.
17. Архипова, О.Г. Методы исследований в профпатологии / О.Г. Архипова. - М.: Медицина, 1988. - 208 с.
18. Асатиани, В.С. Определение глютатиона по Кей и Мерфиту: Новые методы биохимической фотометрии / В.С. Асатиани. - М.: Наука, 1965. -С. 158-159.
19. Афифи, А. Статистический анализ / А. Афифи, С. Эйзен. - М.: Мир, 1982.-488 с.
20. Ашбель, С.И. Лечебно-профилактические мероприятия при предпатологии и ранних стадиях профессиональных заболеваний / С.И. Ашбель//Врачеб. дело. - 1981. -№4.-С.112-114.

Sulfatonic®

21. Бабарынин, Д.А. Обмен тяжелых металлов зависит от статуса организма/ Д.А. Бабарынин // Физиол. журнал. - 1994. - Т. 80, № 7. - С. 88.
22. Бабаскин, П.М. Метод определения пировиноградной кислоты в крови / П.М. Бабаскин // Лабор. дело. - 1976. - № 8. - С. 497.
23. Бабенко, Г.А. Металлы, хелаты и рак / Г.А. Бабенко // Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине: Сб. науч. тр. - Ивано-Франковск, 1978. - Т. 2. - С. 5-6.
24. Бабенко, Г.А. Микроэлементозы человека: Патогенез, профилактика и лечение/Г.А. Бабенко//Микроэлементы в медицине.-2001.-№ 2(1).-С.2-5.
25. Бабенко, Г.А. Обмен и роль меди в организме человека / Биологическая роль меди /Г.А. Бабенко.- М.: Наука, 1970. - С. 239-258.
26. Бабенко, И.Г. Обмен хрома в организме больных сахарным диабетом / И.Г. Бабенко // Врачеб. дело. - 1986. - № 6. - С. 52-62.
27. Баевский, Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р.М. Баевский. - М, 1979. - 296 с.
28. Байменова, А.Т. О возможности техногенного загрязнения почв Акдалинского массива орошения тяжелыми металлами / А.Т. Байменова, М.И. Квашина // Тяжелые металлы в окружающей среде и охрана природы.- М., 1988.-Ч. 1.-С. 53-57.
29. Бакалян, П.А. Влияние хронической фтористой интоксикации на содержание АТФ и неорганического фосфата в крови и органах белых крыс / П.А. Бакалян: Тр. ин-та Ереванск. мед. ин-т. - 1971. - Вып. 15. - кн. 1.-С. 689-690.
30. Бакалян, П.А. Роль дополнительного применения АТФ, метионина и витамина Е в профилактике флюороза / П.А. Бакалян, О.А. Антонян // Тез. докл. V съезда гигиенистов и санитарных врачей Грузии. - Тбилиси, 1983.-С. 17-20.
31. Бакенова, М.А. Влияние профилактической витаминизации на реактивность организма при фтористой интоксикации / М.А. Бакенова, Л.Б. Оконенко // Некоторые проблемы фармацевтической науки и практики: Сб. науч. тр. - Алма-Ата, 1975. - С. 156-157.

Sulfatonic®

32. Бала, Ю.М. Микроэлементы в гематологии и кардиологии / Ю.М. Бала, В.М. Лифшиц. - Воронеж, 1965. - 176 с.
33. Балезин, С.Л. Анализ закономерностей комбинированного токсического действия марганца и хрома на организм в эксперименте: Автореф. дис. ... канд.мед.наук / С.Л. Балезин. - Л., 1989. - 20 с.
34. Бандман, А.Л. Медь и ее соединения: Вредные химические вещества: Неорганические соединения I-IV группы / Под ред. В.А. Филова и др. / А. Л.Бандман, В.Я. Русин. - Л.: Химия, 1988. - С. 61-81.
35. Бачинский, П.П. Особенности метаболического состояния крови мозга и печени при фтористой интоксикации морских свинок / П.П. Бачинский, В. В. Бречко, И.П. Данелевский // Фтор : Пробл. екол., бюл., мед., ппени- Тез. докл. науч. практ. конф 4-5 червня 1993 г. - Полтава, 1993. - С. 7.
36. Беккельман, И. Нейротоксические эффекты многолетней экспозиции свинцом / И. Беккельман, Э. Пфистер // Мед. труда и пром. экол. - 2001.-№5.- С. 22-25.
37. Беляева, Л.М. Функциональное состояние вегетативной нервной системы детей из контролируемых зон Беларуси, его зависимости от содержания свинца и нитратов в крови /Л.М. Беляева, О.В. Попова, Л.Н.Мачулина // Здравоохранение Беларуси. - 1995. - № 1. - С. 30-33.
38. Бестужева, С.В. Определение церулоплазмина в сыворотке крови модифицированным методом Ревина: Клиническая биохимия / С.В. Бестужева, В.Г. Колб. - Минск: Беларусь, 1976. - С. 219-220.
39. Бигалиев, А.Б. Цитогенетическое обследование лиц, занятых в сфере хромового производства / А.Б. Бигалиев, М.Н. Туребаев, М.Ш. Елемесова// Генетика. - 1977. - Т.13, № 3. - С. 545-547.
40. Биомембраны: Структура. Функции. Медицинские аспекты. - Рига.: Зинатне, 1981.-328 с.
41. Богатырев, П.И., Пороги сенсибилизирующего действия бихромата калия в условиях хронического эксперимента / П.И. Богатырев // Вестник дермат. и венерол. - 1982. - № 11. - С. 21-24.

Sulfatonic®

42. Богданов, Н.А. Производственный флюороз / Н.А. Богданов, Е.В. Гембицкий. - М., 1975. - 94 с.
43. Божанова, Т.П. Международное совещание: Влияние свинца и других тяжелых металлов на здоровье детей / Т.П. Божанова // Токсикол. вест. - 1995.-№5.-С. 36-38.
44. Борзунова, Е.А. Санитарно-токсикологическая оценка малых концентраций свинца, мышьяка и меди при одновременном присутствии в воде водоемов /Е.А. Борзунова // Вопросы гигиены труда и профессиональной патологии в металлургии: Сб. науч. тр. - М., 1972. - С. 237-242.
45. Брехман, И.И. Человек и биологически активные вещества / И.И. Брехман. - М., 1976. - 112 с.
46. Буданова, Л.Ф. Ранняя диагностика и эффективная профилактика профессиональных аллергозов, вызванных шестивалентным хромом / Л.Ф. Буданова // Мед. труда и пром. экол. - 1995. - № 11. - С. 34-37.
47. Будкарь, Л.Н. Немедикаментозная терапия нарушений сердечного ритма у работающих на промышленных предприятиях : Автореф. дисс. ... докт. мед. наук /Л.Н. Будкарь. - Екатеринбург, 2000. - 46 с.
48. Будчанов, Ю.И. Экспериментальное и клиническое изучение сенсибилизирующего эффекта бихромата калия / Ю.И. Будчанов, В.В. Засорин, Т.В. Бегалин // Тез. докл. Первого Всес. иммунол. съезда 15-17 ноября 1989 г.-М., 1989.-Т. 1.-С. 279.
49. Бузлама, В.С. Гомеостатические механизмы неспецифической профилактики химической патологии / В.С. Бузлама: Тез. докл. Всес. учредит, конферен. по токсикологии 25-27 ноября 1980 г. - М., 1980. - С. 89.
50. Быков, А.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей России / А.А. Быков, Б.А. Ревич // Мед. труда и пром. экология. - 2001. - № 5. - С. 6-10.
51. Бюллетень МРПТХВ. - 1987. -Т. 8, № 1. - С. 31-35.

Sulfatonic®

52. Вавилов, М.П. Адсорбционная и токсикологическая характеристика энтеросорбента «Микросорб-П» / М.П. Вавилов, А.С. Киселев, Ж.А. Лисовик // Токсик. вестник. - 1998. - № 5. - С. 6.
53. Валегжанина, Т.А. Морфофункциональная характеристика яичников, щитовидной железы и надпочечников при экспериментальном отравлении уксуснокислым свинцом/ Т.А. Валегжанина, Т.Е. Кузнецова, О.А. Манеева // Мед. труда и пром. экол. - 1993. - № 10. - С. 6-8.
54. Ванчугова, Н.Н. Дальнейшее изучение микроядерного теста как метода ускоренного выявления потенциально канцерогенных пылей /Н.Н. Ванчугова, В.Н. Фраш // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. науч. тр. - М. - 1988. - Т. II. - С. 27-32.
55. Варзина, Н.В. Иммунотоксическое действие промышленных ядов на примере неорганических соединений хрома и фтора / Н.В. Варзина, Н.В. Тюшнякова, А.К. Заславский, И.С. Лагунова // Гигиена и профпатология в горно-металлургическом производстве: Сб. науч. тр. - М., 1990 - С. 90-96.
56. Варзина, Н.В. Динамика сенсибилизации к хрому у рабочих производства хромовых солей / Н.В. Варзина, Н.В. Тюшнякова, Д.М. Зислин, С.М. Лок // Гигиена, физиология труда и профессиональная патология рабочих металлургической промышленности: Сб. науч. тр. - М., 1984.-С. 53-57.
57. Вельтищев, Ю.С. Экопатология детского возраста / Ю.С. Вельтищев // Педиатрия. - 1995. - № 4. - С. 26-33.
58. Вельховер, Е.С. Применение меди и ее солей в лечебной практике / Е.С. Вельховер, Ф.Н. Ромашов, В.В. Селюкова. - М., 1982. - 42 с.
59. Венчиков, А.И. Биотики / А.И. Венчиков. - М.: Медгиз, 1962. - 235 с.
60. Венчиков, А.И. Применение микроэлементов в медицине в качестве биотиков / А.И. Венчиков // Микроэлементы в медицине. - Киев: Здоровья, 1977. - Вып. 7. - С. 10-13.
61. Верболович, В.П. Миоглобин, гемоглобин, цитохромоксидаза и сукцинатдегидрогеназа при экспериментальной свинцовой интоксикации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.П. Верболович. - Алма-Ата, 1967. - 32 с.

Sulfatonic®

62. Верич, Г.Е. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при воздействии соединений металлов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Г.Е. Верич. - Киев, 1989. - С. 29.
63. Вогулкина, Т.Э. Использование глутаминовой кислоты в педиатрической практике / Т.Э. Вогулкина // Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте. - Свердловск, 1966. -С. 110-115.
64. Волков, М.С. Глутаминовая кислота: Биохимическое обоснование практического использования / М.С. Волков, А.М. Генкин, Н.А. Глотов. - Свердловск, 1975. - 119 с.
65. Волкова, Н.А. Мутагенная активность кадмия при пероральном поступлении в организм / Н.А. Волкова, И.А. Карплюк // Вопросы питания. - 1990. - № 1. - С. 71-76.
66. Волошин, Е.И. Загрязнение почвы тяжелыми металлами и продуктивность растений / Е.И. Волошин // Земледелие. - 1998. - № 3. - С. 22-23.
67. Воробьева, Р.С. Действие на организм элементарного и теллуристого кадмия / Р.С. Воробьева, Н.И. Бубнова // Гиг. труда. - 1981. - № 2. - С. 42-43.
68. Временные методические указания по химическому анализу атмосферного воздуха с отбором проб на твердые пленочные сорбенты / Сост.: Н.Ш. Вольберг. - Л.: Гидрометеоиздат, 1982. - С. 21-23.
69. Габович, Р.Д. Фтор и его гигиеническое значение /Р.Д. Габович. - М/ Медицина, 1957.-С. 75.
70. Габович, Р.Д. Гигиенические проблемы фторирования питьевой воды /Р.Д. Габович, А.А. Минх. -М.: Медицина, 1979. - 199 с.
71. Гадаскина, И.Д. Определение промышленных неорганических ядов в организме / И.Д. Гадаскина, В.А. Филов.-Л. :Медицина, 1975-С. 177-181.
72. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. - Ростов-на-Дону, Изд. Ростовского университета. - 1990. - 224 с.
73. Гаркави, Л.Х. Сравнительная оценка влияния введения постоянной и меняющейся дозы элеутерококка на некоторые показатели энергетического

Sulfatonic®

обмена в печени /Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Е.С. Котляревская// Молекулярные механизмы регуляции энергетического обмена: Тез. докл. Всесоюз. симпоз. -Пущино, 1986. - С. 119-120.

74. Гатагонова, Т.М. Особенности липидного состава сыворотки крови у рабочих, занятых в производстве свинца / Т.М.Гатагонова // Мед. труда и пром. экол. - 1994. - № 12. - С. 17-21.
75. Гатагонова, Т.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих, занятых в производстве свинца / Т.М. Гатагонова //' Мед. тр. и пром. экол. - 1995. - № 1. - С. 15-22.
76. Генкин, А.М. К механизму действия неорганических соединений фтора / А.М. Генкин, В.М. Колмогорцева, Л.И. Капралова // Гигиена труда и профессиональная патология в алюминиевой промышленности: Сб. науч. тр.-М., 1976.-Вып. 2.-С. 126-131.
77. Герасименко, Т.И. Гигиеническая оценка комбинированного действия на организм неорганических соединений свинца и цинка /Т.И. Герасименко // Автореф. дис. ...канд. биол. наук-М., 1996. - 23 с.
78. Гильденскиольд, Р.С. Оценка эколого-гигиенического риска загрязнения природной среды некоторых техногенных провинций России / Р.С. Гильденскиольд, И.Л. Винокур, О.В. Бобылева // Экологически обусловленные заболевания человека: Методологические проблемы и пути их решения: Тез. докл. Межвед. науч. совета по экологии человека и гигиене окруж. среды РФ. - М., 2000. - С. 37-39.
79. Глотов, Н.А. Влияние глутамата, сукцината и ГАМК на функциональное состояние митохондрий печени при воздействии на организм различных факторов / Н.А. Глотов, Е.А. Маевский, Е.Н. Глотова // Молекулярные механизмы и регуляции энергетического обмена: Тез. докл. Всесоюз. симп. - Пущино, 1986. - С. 120.
80. Глотов, Н.А. Влияние глутамината натрия на эритропоэз и энергетический обмен некоторых тканей при введении в организм кобальта / Н.А. Глотов, Е.И. Маевский, А.П. Ястребов // Вопросы реактивности физиологических

Sulfatonic®

систем организма: Тез. докл. конф. Уральского межобл. общества патофизиологов. - Свердловск, 1972. - Вып. VIII. - С. 36-39.

81. Глушков, Р.К. О защитном действии производных альгиновой кислоты при хронической интоксикации свинцом в эксперименте / Р.К. Глушков, М.В. Марченко, Б.Б. Матвеев // Тез. докл. I съезда токсикологов России 17-20 ноября 1998 г. - М., 1998. - С. 39.
82. Голиков, С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. - Л.: Медицина, 1986.- 227 с.
83. Гольдина, И.Р. Изменение частоты сестринских хроматидных обменов и хромосомных аббераций в клетках костного мозга мышей, получавших хром с питьевой водой / И.Р. Гольдина, С.П. Сайченко, В.Г. Надеенко, О.З. Дьяченко // Гиг. и сан. - 1989. - № 11. - С. 7-9.
84. Гомазков, О.А. Роль ферментных систем в регуляции «триггернойх функции физиологически активных пептидов / О.А. Гомазков // Вопросы мед. химии. - 1988. - Т. 34. - № 1. - С. 12-19.
85. Горишная, О.В. Изменения энергетического метаболизма и перекисного окисления липидов в головном мозге и внутренних органах при остром отравлении фторидом Na / О.В. Горишная, Б.М. Горишный, И.М. Тыртышников // Фтор : Пробл. екол., бюл., мед., ппени: Тез. докл. науч. практ. конф. 4-5 червня 1993 г. - Полтава, 1993. - С. 17-18.
86. Гороновский, И.Т. Краткий справочник по химии / И.Т. Гороновский, Ю.П. Назаренко, Е.Ф. Некрич. - Киев: Наукова думка, 1974. - С. 46-266.
87. Горшков, А.И. Изучение роли алиментарного кальция в профилактике дисбактериоза в условиях сенсибилизации / А.И. Горшков, Б.П. Суханов, А.А. Королев // Гиг. и сан. - 1994. - № 3. - С. 31-33.
88. ГОСТ 12.1.005-88. Система стандартов безопасности труда: Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.-М.,1988. - С.65.

Sulfatonic®

89. ГОСТ 30178-96. Сырье и продукты пищевые: Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов. Введ. 01.01.96. - М.: Издат. стандартов, 1996. - 17 с.
90. Грехова, Т.Д. Особенности токсикокинетики и токсикодинамики фтора при интермиттирующем воздействии на организм (экспериментальное исследование): Дис. ... канд. биол. наук / Т.Д. Грехова. - Свердловск, 1983.- 275 с.
91. Грехова, Т.Д. Распределение фтора в костях скелета крыс при ингаляционном поступлении в организм / Т.Д. Грехова, И.И. Голуб // Вопросы гигиены труда и профпатологии в цветной металлургии: Сб. науч. тр. - М., НИИ гиг. им. Ф.Ф. Эрисмана, 1984. - С. 86-88.
92. Грехова, Т.Д. Экспериментальное изучение эффективности сапарала при хронической фтористой интоксикации / Т.Д. Грехова, Л.Н. Ельничных // Вопросы гигиены и профпатологии в черной и цветной металлургии: Сб. науч. тр. - М., 1982. - С. 64-68.
93. Грехова, Т.Д. Фтор и его соединения / Т.Д. Грехова, Б.А. Кацнельсон, В. Я. Русин // Вредные химические вещества: Неорганические соединения элементов V - VIII групп. - Д.: Химия, 1989. - С. 332-386.
94. Грушко, Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных сточных водах / Я.М. Грушко. - JL, 1979. - 161 с.
95. Губарева, Л.И. Экологический стресс / Л.И. Губарева. - СПб.: Лань, 2001.- 448 с.
96. Гудзовский, Г.А. Кадмий и его соединения: Вредные химические вещества: Неорганические соединений I-IV групп / Под ред. В.А Филова и др. / Г.А. Гудзовский - М. : Химия, 1988. - С. 160-170.
97. Гусаров, И.И. О поступлении в организм веществ при бальнеотерапевтических процедурах / И.И. Гусаров, С.В. Андреев, И.Т. Тарасенко // Вопр. курорт., физиотер. и леч. физкультуры-1984.- № 6- С. 40-45.

Sulfatonic®

98. Гусаров, И.И. Сравнение поступления сероводорода и гидросульфид иона через кожу в организм из сероводородных ванн (экспериментальное исследование) / И.И. Гусаров, В.Т. Олефиренко, А.А. Козяр // Вопр. курорт., физиотер. и леч. физкультуры. - 1988. - № 6. -С. 13-16.
99. Гусель, В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии / В.А. Гусель, И.В. Маркова. - Л.: Медицина, 1989. -318 с.
100. Давыдова, В.И. Мышьяк и его соединения: Вредные химические вещества: Неорганические соединения элементов V-VIII групп / Под ред. В.А. Филова и др. / В.И. Давыдова. - Л.: Химия, 1989. - С. 82-103.
101. Давыдова, В.И. К механизму комбинированного влияния соединений марганца и фтора : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Давыдова. - Пермь, 1977.-22 с.
102. Давыдова, В.И. Оценка комбинированных эффектов при воздействии свинца и цинка / В.И. Давыдова, Т.И. Герасименко // Вопросы гигиены и профессиональной патологии в металлургии: Сб. науч. тр. - М., НИИ гиг. им. Ф.Ф.Эрисмана, 1989.-С. 121-126.
103. Давыдова, В.И. Экспериментальная оценка комбинированного действия соединений меди и свинца. / В.И. Давыдова, О.Ф. Рослый, Т.И. Герасименко, Т.М. Пирогова // Гиг. и сан. - 1988. - № 4. - С. 78-79.
104. Давыдова, Т.Б. Гиперпродукция половых стероидов и гипофизарных гормонов у работниц как критерий неблагоприятного воздействия низких концентраций солей хрома / Т.Б. Давыдова // Здоровье матери и ребенка и экологические проблемы: Сб.науч.тр. - М., 1990. - С. 151-160.
105. Данилов, В.Б. Экспериментальные данные о влиянии фтористого водорода на эмбриогенез белых крыс /В.Б. Данилов // Гиг. труда. - 1975. - № 3. - С. 57-58.
106. Дардымов, И.В. Женьшень, элеутерококк / И.В. Дардымов. - М.: Наука, 1976.- 184 с.

Sulfatonic®

107. Демченко, Н.П. Влияние препаратов глутаминовой кислоты на некоторые показатели окислительных процессов при пневмонии у детей первого года жизни: Дис. ... канд. мед. наук / Н.П. Демченко. - Свердловск, 1970. - 248 с.
108. Диагностика и лечение отравлений свинцом у детей: Пособие для врачей. - СПб., 1997. - 26 с.
109. Длин, В.В., Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей / В.В. Длин // Рос. мед. журнал. - 1997. - № 6. - С. 48-50.
110. Догле, Н.В. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности / Н.В. Догле, А.Я. Юркевич. -М.: Медицина, 1984. - 176 с.
111. Добровольский, В.В. География микроэлементов: Глобальное рассеяние / В.В. Добровольский. - М., 1983. - 272 с.
112. Доклад о свинцовом загрязнении окружающей среды Российской Федерации и его влиянии на здоровье населения (Белая книга). - М.: РЭФИА, 1997.-46 с.
113. Донченко, Л.В. Производство пектина / Л.В. Донченко, Н.С. Карпович, Е.Г. Симхович. - Кишинев., 1993. - 183 с.
114. Доценко, В.А. Современные проблемы лечебно-профилактического питания промышленных рабочих / В.А. Доценко, А.С. Булдаков // Мед. труда и пром. экология. - 1998. - № 8. - С. 37-41.
115. Дьяченко, О.З. Мутагенное действие мышьяка и меди на лимфоциты крови человека ин витро /О.З. Дьяченко // Гигиена и профпатология в металлургической промышленности: Сб. науч. тр.- Свердловск, 1991- С. 70-77.
116. Дэвис, Дж. М. Оценка риска нейротоксического воздействия свинца на развитие детей / Дж. М. Дэвис // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение и профилактика: Сб. науч. тр. - СПб.: Каро, 1999. - С. 35-40.
117. Дэвис, Дж. М. Современные вопросы нормирования воздействия свинца на человека / Дж. М. Дэвис, Б.В. Элиас, Л.Д. Грант // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение и профилактика: Сб. науч. тр.-СПб.: Каро, 1999.-С. 26-35.

Sulfatonic®

118. Егоров, Ю.Л. Экологическая значимость и гигиеническая регламентация свинца и кадмия в различных средах (Обзор литературы) / Ю.Л. Егоров, В.Ф. Кириллов // Мед. труда и пром. экол. - 1996. - № 10. - С. 18-25.
119. Елизарова, О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении / О.Н. Елизарова. -М.: Медицина, 1971. - 191 с.
120. Елизарова, О.Н. Пособие по токсикологии для лаборантов / О.Н. Елизарова, Л.В. Жидкова, Т.А. Кочеткова. - М.: Медицина, 1974. - С. 77.
121. Еремеева, Э.А. Влияние нормальной лошадиной сыворотки на сенсибилизацию к хрому / Э.А. Еремеева, Б.В. Засорин, М.Ж. Жарасов // Гиг. и сан. - 1992. - № 11-12. - С. 64-65.
122. Ермоленко, А .Я. Новые гигиенические требования при работе со свинцом / А.Я. Ермоленко, Н.А. Хелковский-Сергеев, О.К. Кравченко // Мед. труда и пром. экол. - 2001. - № 5. - С. 34-36.
123. Ершов, Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетенева. - М.: Медицина, 1989. - С. 199-207.
124. Жаркова, Н.С. Некоторые данные о комбинированном действии малых концентраций аэрозолей свинца и мышьяка / Н.С. Жаркова // Гигиена труда и профессиональные заболевания в цветной металлургии: Сб. науч. тр. - Алма-Ата, 1970. - Т. XIX. - С. 140-145.
125. Ждахина, К.С. Влияние введения солей глутаминовой кислоты на электролитный состав мочи белых крыс /К.С. Ждахина // Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике: Сб. науч. тр. - Свердловск, 1966. - С. 73-87.
126. Жовтяк, Е.П. Гигиена труда и состояние здоровья рабочих при добыче и обогащении плавикового шпата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.П. Жовтяк.-Л, 1987.- 16 с.
127. Жуматов, У.Ж. Клинико-рентгенологическая характеристика зубочелюстной системы и костного скелета у детей, подвергшихся воздействию фтористых соединений / У.Ж. Жуматов, Э.А. Шакиров // Мед. ж. Узбекистана. - 1992. - № 5. - С. 28-30.

Sulfatonic®

128. Журавлева, Т.А. Особенности влияния производственного контакта малых доз свинца на состояние внутренних органов / Т.А. Журавлева, Н.В. Красникова // Современные проблемы медицинской науки: Тез. докл. науч.-практ. конф. по законченным науч. исслед. - Саратов, 1994. -Ч. 3.- С. 86-88.
129. Забродский, П.Ф. Механизм токсического действия металлов и их влияние на иммунную систему /П.Ф. Забродский // Токсикол. вестник. - 1998.-№6.-С. 9-15.
130. Зайцева, Н.В. Диагностика и коррекция экологически обусловленных состояний у детей: Региональные проблемы / Н.В. Зайцева // Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения: Тез. докл. Межведомст. науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ. - М., 2000. - С.2.
131. Зайцева, Н.В. Экология и здоровье детей Пермского региона / Н.В. Зайцева, Н.И. Аверьянова, И.П. Корюкина. - Пермь, 1997. - 147 с.
132. Зайцева, Н.В. Медико-экологическая реабилитация и профилактика экопатологии детей: Метод, рекомендации / Н.В. Зайцева, И.П. Корюкина, В.С. Боев. - М. - Пермь, 1994. - Ч. 1. - 31 с.
133. Зайцева, Н.В. Химические факторы окружающей среды и здоровье детского населения (на примере Пермской области) / Н.В. Зайцева, М.А. Тарыкина // Здоровье и химическая безопасность: Сб. науч. тр. -СПб., 2000. - С. 63-66.
134. Западнюк, В.И. Аминокислоты в медицине / В.И. Западнюк, Л.П. Купраш, М.У. Заика, И.С. Безверхая. - Киев: Здоровья, 1982. - С. 58-65.
135. Западнюк, И.П. Лабораторные животные: Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. - Киев, 1983. - 382 с.
136. Захарченко, М.П. Профилактическое направление в медицине и «новые» науки о здоровье людей / М.П. Захарченко // Гиг. и сан. - 1998. - № 5. - С. 62-64.
137. Захарченко, М.П. Диагностика в профилактической медицине / М.П. Захарченко, В.Г. Маймулов, А.В. Шабров . - СПб., 1997. - 514 с.

Sulfatonic®

138. Зербина, Д.Д. Хроническое воздействие свинца на сосудистую систему: проблема экологической патологии / Д.Д. Зербина, Ю.А. Поспишиль // Арх. патол. - 1990. - Т. 52, № 7. - С. 70-73.
139. Зислин, Д.М. Методология диагноза начальных стадий профессиональных хронических интоксикаций / Д.М. Зислин // Гиг. труда. - 1986. - № 6. - С. 38-41.
140. Иванова, В.А. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации организма / В.А. Иванова // Проблемы охраны здоровья населения и защиты окружающей среды от химических вредных факторов: Тез. докл. I Всесоюз. съезда токсикологов. - Ростов-на-Дону, 1986. - С. 298-299.
141. Ивашкин, В.Т. Влияние ионов натрия, калия, кальция, магния, марганца и анионов фтора на активность гистаминчувствительной аденилатциклазы париетальных клеток желудка крысы / В.Т. Ивашкин, Б.А. Мнасян, О.Г. Агеева // Тез. докл. АН Арм. ССР. - 1987. - Т. 85, № 3.-С. 133-136.
142. Измеров, Н.Ф. Медицина труда на пороге XXI века /Н.Ф. Измеров // Мед. труда и пром. экол. - 2000. - № 10. - С. 1-5.
143. Измеров, Н.Ф. Охрана здоровья рабочих и профилактика профессиональных заболеваний на современном этапе /Н.Ф. Измеров // Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века: Мат. IX Всерос. съезда гигиен, и сан. врачей. - М., 2001. - Т. 2. - с. 25-31
144. Изтлеунов, М.К. Состояние перикисного окисления липидов и монооксигеназной системы печени крыс при действии шестивалентного хрома на фоне качественно различного характера питания / М.К. Изтлеунов, Т.К. Каримов, Б.Б. Амиров // Питание больного и здорового человека: Тез. докл. Межреспубл. науч. практ. конф. 27-27 апреля 1989 г.-Ашхабад, 1989.-С. 68-69.
145. Использование клеточных систем «ин витро» и «ин виво» для ускорения гигиенической регламентации малорастворимых промышленных аэрозолей: Методические рекомендации № 01-19/24-17. - Екатеринбург, 1995.-28 с.

Sulfatonic®

146. Использование сточных вод для орошения / Под ред. Ю.Г. Бескровного. - Киев: Урожай, 1989. - 160 с.
147. Иткина, Э.А. Изменение АТФ-азной активности митохондрий печени крыс при введении магния и марганца /Э.А. Иткина // Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине: Тез.докл. VI Всесоюз. совещания. —Л., 1970.-Т. II.-С. 130-131.
148. Кадмий: экологические аспекты (Гигиенические критерии состояния окружающей среды). - Женева, ВОЗ. - 1994. - Вып. 135. - 160 с.
149. Казачков, В.И. Модифицирующее действие свинца на эмбриотоксичность кадмия / В.И. Казачков, З.М. Гасимова, Л.Ф. Астахова // Гиг. и сан. - 1992. - № 2. - С. 60-63.
150. Казимов, М.А. О механизмах токсикокинетического взаимодействия металлов в организме и их гигиеническое значение / М.А. Казимов, А.В. Рощин // Гиг. труда. - 1989. - № 9. - С. 4-8.
151. Казимов, М.А. Основные закономерности комбинированного действия металлов и их значение в гигиене / М.А. Казимов, А.В. Рощин // Гиг. труда. - 1992.-№ 1.-С.1-7.
152. Камкин, А.Б. К пересмотру предельно допустимой концентрации мышьяковистого ангидрида в атмосферном воздухе населенных мест / А.Б. Камкин // Гиг. и сан. - 1981. - № 1. - С. 6-9.
153. Капцов, В.А. Первичная профилактика профзаболеваний и компенсация за ущерб здоровью работающих во вредных условиях / В.А. Капцов, С.В. Суворов, В.Б. Панкова // Гиг. и сан. - 1998. - № 5. - С. 12-14.
154. Каримов, Т.К. Состояние обменных процессов у рабочих, занятых в производстве хрома / Т.К. Каримов // Гиг. и сан. -1988. - № 8. - С. 96-96.
155. Каримов, Т.К. О состоянии ферментных систем печени и крови крыс при действии биохромата калия в условиях витаминизации / Т.К. Каримов, Г.М. Пичхадзе // Гиг. и сан. - 1988. - № 7. _ с. 79-81.
156. Карпова, Л.С. Уровень тяжелых металлов в биосредах детей как показатель токсического загрязнения территории районов Санкт- Петербурга / Л.С.

Sulfatonic®

Карпова, А.М. Малов, О.С. Фомина // Тез. докл. I съезда токсикологов России 17-20 ноября 1998 г. - М., 1998. - С. 58.

157. Карпова, Л.С. Иммунный статус у детей с различным уровнем в крови Hg, Pb и Си / Л.С. Карпова, А.М. Малов, О.С. Фомина // Тез. докл. I съезда токсикологов России 17-20 ноября 1998 г. - М., 1998. - С. 59.
158. Карр, Я.В. Макрофаги: Обзор ультраструктуры и функций / Я.В. Карр. - М.: Медицина, 1978.-189 с.
159. Кацнельсон, Б.А. Проблема комбинированного действия токсических веществ при их проникновении в воздух рабочей зоны / Б.А. Кацнельсон // Токсикол. вестник. - 1993. - № 2. - С. 15-21.
160. Кацнельсон, Б.А. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика / Б.А. Кацнельсон, О.Г. Алексеева, Л.И. Привалова, Е.В. Ползик. - Екатеринбург: УрО РАН, 1995. - 325 с.
161. Кацнельсон, Б.А. Индукция рака желудка при хроническом действии мышьяка / Б.А. Кацнельсон, Е.М. Неизвестнова, В.А. Блохин // Вопр. онкол. - 1986. - Т. 32, № 3. - С. 68-73.
162. Кириллов, О.А. Изучение некоторых механизмов адаптационного действия элеутерококка: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / О.А. Кириллов. - Томск, 1964. - 24 с.
163. Кислицина, Н.С. Перекисное окисление липидов как один из механизмов патогенеза силикоза (экспериментальное исследование): Дис. ... канд. биол. наук / Н.С. Кислицина. - Свердловск, 1986. - 190 с.
164. Клиника, диагностика, лечение и профилактика хронической профессиональной хромовой интоксикации: Метод, рекомендации МЗ РСФСР. - Свердловск, 1979. - 22 с.
165. Книжников, В.А. Свинец / В.А. Книжников // БМЭ. - М., 1984. - Т. 23. - С. 21-26.
166. Ковалджиева, Б. Диагностическая ценность показателей энергетического обмена эритроцитов у рабочих, имеющих контакт со свинцом / Б. Ковалджиева, // Гиг. Грузии. - 1990. - № 11. - С. 46-47.

Sulfatonic®

167. Ковалджиева, Б. Изменения в содержании аденинну клеотидов эритроцитов при производственном воздействии марганца / Б. Ковалджиева, П. Никонова // Хигиена и здравиопазв. - 1986. - Т. 29, № 6.-С. 26-30.
168. Ковальский, В.В. Геохимическая экология / В.В. Ковальский. - М., 1973. - 299 с.
169. Козяр, А.А. Поступление в организм, распределение и выведение сероводорода и гидросульфид - иона при сульфидных ваннах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Козяр. - М., 1989. - 26 с.
170. Колб, В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. - Минск, 1976.-С. 78-83.
171. Колбасов, С.Е. Основные направления патогенеза токсического действия свинца / С.Е. Колбасов // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика: Сб. науч. тр. - СПб.: Каро, 1999. - С. 43-46.
172. Колмогорцева, В.М. О биохимических методах диагностики хронической фтористой интоксикации / В.М. Колмогорцева // Проблемы гигиены труда, профпатологии и токсикологии в горнодобывающей и металлургической промышленности: Сб. науч. тр. - М., 1985. - С. 19-25.
173. Колмогорцева, В.М. Влияние глутаминовой кислоты и некоторых других лекарственных препаратов на процессы метаболизма при профессиональном флюорозе / В.М. Колмогорцева, Л.И. Капралова, Е.Г. Ратнек // Вопросы гигиены и профессиональной патологии в цветной и черной металлургии: Сб. науч. тр. - М., 1987. - С. 63-68.
174. Колмогорцева, В.М. Активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови при воздействии промышленных аэрозолей / В.М. Колмогорцева, Т.К. Семенникова, Н.Х Морданова // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. науч. тр. - Свердловск, 1991. - С. 52-57.
175. Коломийцева, М.Г. Микроэлементы в медицине / М.Г. Коломийцева, Р.Д. Габович. -М.: Медицина, 1970. - С. 181-201.

Sulfatonic®

176. Кондрашова, М.Н. Биохимический цикл возбуждения / М.Н. Кондрашова // Митохондрии, ферментативные процессы и их регуляция. -М., 1968.-С. 122.
177. Кондрашова, М.Н. Изменение ответа в биологических системах / М.Н. Кондрашова // Реакции живых систем и состояние энергетического обмена: Сб. науч. тр. - Пущино, 1979. - С. 3-5.
178. Кондрашова, М.Н. Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислоты / М.Н. Кондрашова // Терапевтическое действие янтарной кислоты: Сб. науч. тр. - Пущино, 1976. - С. 8-30.
179. Кондрашова, М.Н. Накопление и использование янтарной кислоты в митохондриях / М.Н. Кондрашова // Митохондрии: Молекулярные механизмы ферментативных реакций: Сб. науч.тр. - М.: Наука. - 1972. - С. 151- 170.
180. Кондрашова, М.Н. Адаптация к гипоксии посредством переключения метаболизма на превращение янтарной кислоты / М.Н. Кондрашова, Е.И. Маевский, Г.В. Бабаян // Митохиндрии: Биохимия и ультраструктура: Сб. науч. тр. - М.: Наука, 1973 . - С. 112-129.
181. Концепция развития здравоохранения в Российской Федерации: Постановление правительства РФ № 1387 от 05.11.97.
182. Корбакова, А.И. Свинец и его действие на организм (Обзор литературы) / А.И. Корбакова, Н.С. Соркина, Н.Н. Молодкина // Мед. труда и пром. экология. - 2001. - № 5. - С. 29-34.
183. Корнева, Е.А. Регуляция защитных функций организма / Е.А. Корнева, В.А. Шекоян. - Л., 1982. - 140 с.
184. Коробков, В.А. Внедрение природных сорбентов в практику профилактической энтеросорбции токсичных металлов / В.А. Коробков // Нетрадиционные объекты морского промысла и перспективы их использования: Тез. докл. науч. практ. конф. 17-18 апреля 1997 г. - Мурманск, 1997. - С. 69-73.

Sulfatonic®

185. Королев, А.А. Влияние алиментарного кальция на уровень адаптации организма в условиях нагрузки цезием-137 и свинцом / А.А. Королев, Б.П. Суханов // Вопросы питания. - 1996. - № 3. - С. 34-37.
186. Краснокутская, О.М. Хром в объектах окружающей среды / О.М. Краснокутская, М.А. Кузьмич, Л.П. Выродова // Агрохимия. - 1990. - № 2.-С. 128-140.
187. Краснюк, Е.П. Эффективность сублимата папайи как средства детоксикации при хронической интоксикации свинцом / Е.П. Краснюк // Мед. труда и пром. экол. - 1999. - № 4. - С. 43-46.
188. Красовский, Г.Н. Определение мутагенности свинца в связи с установлением его безопасных уровней в воде / Г.Н. Красовский, О.Г. Чарыев, Г.Н. Львова // Гиг. и сан. - 1984. - № 3. - С. 15-17.
189. Красовский, Г.Н. Сравнительная токсичность неорганических соединений, содержащих трех- и пятивалентный мышьяк, в связи с их гигиеническим регламентированием в воде / Г.Н. Красовский, Н.В. Поживаева // Гиг. и сан. - 1984. - № 4. - С. 9-11.
190. Крат, И.П. О возможности использования пектинатов железа, меди, кобальта и цинка в качестве детоксикантов / И.П. Крат // Человек и лекарство: Тез. докл. V Российского нац. конгресса 21-25 апреля 1998. - М., 1998.-С. 580.
191. Крикова, Н.И. Спектрофотометрическое изучение водных растворов свекловичного и цитрусового пектинов в присутствии ионов меди, свинца и ртути / Н.И. Крикова, С.Н. Щурбан, В.Л. Компанцев. - Пятигорск, 1990. - 9 с.
192. Кронк, А.А. Оценка загрязнения природных вод тяжелыми металлами в условиях антропогенного влияния / А.А. Кронк, А.В. Мамонтов, О. Куликова // Тяжелые металлы в окружающей среде и охрана природы. - М., 1988.-Ч. 2.-С. 292-294.
193. Кузьменко, Д.И. Коррекция нарушений при токсическом гепатите комплексным воздействием модифицированными природными и преформированными физическими факторами (экспериментальное

Sulfatonic®

исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Д.И. Кузьменко. - Томск, 1999.-38 с.

194. Кузьмин, С.В. Реализация системы профилактики, диагностики и лечения экологически обусловленных заболеваний детского населения Свердловской области / С.В. Кузьмин, Л.И. Привалова, Б.И. Никонов // Экологическая безопасность Урала: Матер, науч. техн. конф. «Уралэкология. Техноген - 2002». - Екатеринбург, 2002. - С. 58-59.
195. Кузьмин, С.В. Создание системы профилактики, диагностики и лечения заболеваний у населения, проживающего в экологически неблагоприятных городах Свердловской области: Сб. научных тр. ФЦНГ им. Ф.Ф. Эрисмана. - Воронеж, 2002. - С. 145-147.
196. Кундиев, Ю.И. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от материальной кумуляции свинца в организме (экспериментальное исследование) / Ю.И. Кундиев, В. А.Стежка, Н.Н. Дмитруха // Мед. труда и пром. экол. - 2001. - № 5. - С. 11-17.
197. Курляндский, Б.А. Концептуальные основы химической безопасности в XXI веке / Б.А. Курляндский // Здоровье и химическая безопасность на пороге XXI века: Тез. докл. Междун. симпоз. 14-16 июня 2000 г. - СПб. -2000.-С. 7.
198. Курляндский, Б.А. Токсикология на рубеже веков: состояние, проблемы, перспективы / Б.А. Курляндский // Токсикол. вестник. - 1998. - № 6. - С. 6-9.
199. Курортология и физиотерапия (Руководство) /Под ред. В.М. Боголюбова. - М.: Медицина, 1985. - Т. 1. - С. 116-226.
200. Кутеулов, М.К. Содержание и соотношение некоторых микроэлементов в печени экспериментальных животных на фоне хромовой интоксикации / М.К. Кутеулов, В.В. Глушенко, А.И. Бекужина // Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ: Сб. науч. тр. - Актюбинск, 1990. - Ч. 1. - С. 102-104.
201. Кучеренко, Н.Е. Биоэнергетика / Н.Е. Кучеренко, М. Войницкий. - Киев.: Высшая школа. - 1982. - 270 с.

Sulfatonic®

202. Кушнева, В.С. Пектины различной степени этерификации и пектинсодержащий препарат «Медетопект» как факторы, способствующие элиминации свинца из организма (экспериментальные данные) / В.С. Кушнева, И.Г. Колтунова // Мед. труда и пром. экология. -1997.-№7.-С. 27-31.
203. Лаврухина, Г.Н. Ферментативная активность лейкоцитов крови у детей школьного и дошкольного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Н. Лаврухина. - 1976. - 17 с.
204. Лазарев, Н.В. Адаптогены и рак / Н.В. Лазарев // Материалы конференц. по опосредованному влиянию на опухолевый процесс. - Л., 1963. - С. 52-55.
205. Лазарев, Н.В. Вредные вещества в промышленности / Н.В. Лазарев. - Л.: Госхимиздат, 1954. - Ч. 2. - С. 112-114.
206. Лазарев, Н.В. Сопоставление неспецифических защитных реакций, влияющих на генерализацию инфекций и метастазирование опухолей /Н.В. Лазарев // Вопр. онкологии - 1962. - Т.8, № 11. - С. 20-28.
207. Ландриган, Л.Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца (обзор литературы) / Л.Ф. Ландриган // Гиг. труда. - 1991. - № 6. - С. 25-27.
208. Ларионов, Б.В., Современные проблемы фторирования питьевой воды / Б.В. Ларионов, И. Хасаншин // Гиг. и сан. - 1993. - № 8. - С. 24-27.
209. Ларионова, Т.К. Биосубстраты человека в эколого-аналитическом мониторинге тяжелых металлов / Т.К. Ларионова // Мед. труда и пром экол. - 2000. - № 4. - С. 30-33.
210. Левин, А.И., Лечение профессиональных заболеваний / А.И. Левин, В.Г. Артамонова. - М.: Медицина, 1984. - С. 288.
211. Лечение хронической свинцовой интоксикации в клинических и амбулаторных условиях: Методические рекомендации. - М., 1981.- 24 с.
212. Ливанов, Г.А. Свинцовая опасность и здоровье населения: клиника, диагностика и лечение токсического действия / Г.А. Ливанов, М.Б. Соболев,

Sulfatonic®

Б.А. Ревич // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика. - СПб.: Каро, 1999. - С. 18-26.

213. Лобанова, Е.А. Функционально-морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у больных с хронической свинцовой интоксикацией / Е.А. Лобанова, Н.С. Соркина, Ю.А. Лощилов // Гиг. труда. - 1987.-№ 8. - С. 23-25.
214. Лобанова, Е.А. Заболевания гастродуаденапьной зоны у работающих в контакте со свинцом / Е.А. Лобанова, Н.С. Соркина, Л.С. Семенов // Мед. труда и пром. экол. - 2001. - № 3. - С. 42-44.
215. Ломова, А.А. О лечении хронических интоксикаций свинцом / А.А. Ломова, Л.Ф. Третьяк, Р.А. Войнар // Гиг. труда. - 1977. - № 3. - С. 7-10.
216. Лужников, Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников. - М.: Медицина, 1994. - 256 с.
217. Любашевский, И.М. Техногенное загрязнение окружающей среды фтором (экологические и медицинские аспекты) / И.М. Любашевский, В.И. Токарь, С.В. Щербаков . - Екатеринбург: УрО РАН, 1995. - 240 с.
218. Люблина, Е.И.Адаптация к промышленным ядам как фаза интоксикации / Е.И. Люблина, Н.А. Минкина, М.А. Рылова. - М., 1971. - 207 с.
219. Маджи, Д.Э. Критический обзор научной литературы о пище и питании / Д.Э.Маджи // Вкусовые добавки. - 1987. - Изд. 3. - Т. 18. - С. 269-312.
220. Мазуров, В.Д. Пакет КВАЗАР прикладных программ распознавания образов (версия 2) / В.Д. Мазуров, В.С. Казанцев, Н.Г. Белецкий, С.В. Мезенцев, Н.О. Сачков. - Свердловск, 1979. - 119 с.
221. Маймулов, В.Г. Методологические аспекты биохимических исследований адаптационного статуса организма / В.Г. Маймулов, Г.А. Баскович, В.А. Дадали // Гиг. и сан. - 1993. - № 10. - С. 61-63.
222. Майорова, Л.Н. Содержание тяжелых металлов в живых организмах Республики Мордовия / Л.Н. Майорова // Вопросы мед.-биол. наук: Сб. науч. тр. - Саранск, 1996. - С. 83-85.

Sulfatonic®

223. Макарова, А.И., Ореолы рассеяния тяжелых металлов на территории, прилегающей к автомагистрали / А.И. Макарова, С.Ф. Полунин, Н.П. Ильин //Гиг. и сан.- 1983.-№7.-С. 63-64.
224. Макарова, В.Н. О сенсибилизирующем действии хромсодержащего аэрозоля на слизистую оболочку верхних дыхательных путей / В.Н. Макарова // Профпатология от воздействия производственных факторов физической и химической природы. - М., 1989. - С. 124-130.
225. Мамырбаев, А.А. Фтор и его токсикология: Аналитический обзор / А.А. Мамырбаев. - Алма-Ата, 1990. - 12 с.
226. Мамырбаев, А.А. Состояние хелатообразующей функции печени при свинцовой интоксикации и влияние на нее энтеросорбционной детоксикации / А.А. Мамырбаев, Б.А. Абеуов, К.А. Вайсброд // Мед. труда и пром. экол. - 1993. - № 11-12. - С. 30-31.
227. Мамырбаев, А.А. Применение энтеросорбции при лечении свинцовой интоксикации / А.А. Мамырбаев, А.Б. Абеуов, У.С. Садыков // Гиг. труда. - 1991. - № 4. - С. 36-37.
228. Мамырбаев, А.А., Энтеросорбционная терапия при свинцовой интоксикации / А.А. Мамырбаев, А.Б. Абеуов, Г.А. Садыкова // Мед. труда и пром. экол. - 1993. - № 2. - С. 41-42.
229. Мамырбаев, А.А. Отдаленные последствия воздействия фосфора, фтора и их производных на организм (Обзор литературы) / А.А. Мамырбаев, Е.В. Богатова Е.В. // Гиг. труда. - 1992. - № 4. - С. 29-31.
230. Марганец. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 17: ВОЗ. - Женева, 1985. - 119 с.
231. Мартынова, Н.А. Механизмы нарушения резистентности организма в условиях экологической нестабильности / Н.А. Мартынова // Экология человека. - 1997. - № 1. - С. 10-16.
232. Марченко, З. Фотометрическое определение элементов / З. Марченко. - М.: Мир, 1971.-501 с.

Sulfatonic®

233. Матевосян, Р.А. Изучение скорости всасывания нейтральных жиров, жирных кислот и глюкозы в тонком кишечнике при экспериментальном флюорозе / Р.А. Матевосян, М.П. Еранкацан // Труды Ереванского мед. института. - Ереван, 1980. - Вып. 19. - Кн. 3. - С. 77-81.
234. Математическое обеспечение ЕС ЭВМ.-Минск,1980. - Вып. 25 - С. 225.
235. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей / М.Д. Машковский. - М.: Медицина, 1994. - Т. 2. - 688 с.
236. Медведева, В.Н. Ранняя диагностика и классификация профессионального флюороза / В.Н. Медведева // Врачеб. дело. - 1990. - № 3. - С. 108-110.
237. Медь и ее соединения / Под ред. Н.Ф. Измерова. - М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1989. - Вып. 120. - 225 с.
238. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам /Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова.-М.: Медицина, 1988.-256 с.
239. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике : Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотниицкая. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
240. Мерзоян, И.М. Аллергические заболевания кожи от воздействия химических веществ / И.М. Мерзоян, Б.А. Сомов, А.А. Антоньев // Актуальные вопросы дерматовенерологии. - Алма-Ата: Наука, 1986. - С. 24-27.
241. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования: Минздрав СССР. - Кишинев, 1980 - 47 с.
242. Методические рекомендации по рационализации питания рабочих хромовых производств в условиях заводских столовых и санаториев- профилакториев. - Алма-Ата, МЗ Каз. ССР. - 1987. - 35 с.
243. Методические указания по использованию в лечебно-профилактических целях пектинов и пектиносодержащих продуктов. - № 5049-89. - Киев., 1990.- 15 с.

Sulfatonic®

244. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования. / Под ред. В.В. Меньшикова. - М., 1973. - 174 с.
245. Минх, А.А. Фторирование питьевой воды в СССР / А.А. Минх // Гигиенические проблемы фторирования питьевой воды. - М., 1979. - С. 147-149.
246. Мирогов, Ю.В. Влияние пиридоксина, рибофлавина, калия оротата, фолиевой и глутаминовой кислоты на восстановление работоспособности у неполовозрелых крыс / Ю.В. Мирогов, В.С. Яснецов // Фармакол. и токсикол. - 1985. - № 4. - С. 110-112.
247. Мирошниченко, Э.Н. Протекторная роль пищевых веществ при отравлениях галогенпроизводными / Э.Н. Мирошниченко // Врачеб. дело. --1987. - № 5. - С. 104-106.
248. Мирошниченко, Э.Н. Влияние глутаминовой кислоты на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени крыс, получавших с пищей фтористый натрий / Э.Н. Мирошниченко, В.Н. Окунев, А.Б. Гладчук // Рациональное питание: Сб.науч. тр. - Киев, 1976. - Вып. 2. - С. 106-108.
249. Мирошниченко, Э.Н. К вопросу о механизмах действия фтористого натрия на животный организм / Э.Н. Мирошниченко, В.Н. Окунев // Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине: Тез. докл. VIII Всесоюзн. конф.-Ивано- Франковск, 1978.-Ч. 1.-С 153.
250. Михайлец, Н.Д. Функциональное состояние щитовидной железы при промышленном воздействии фторидов и его связь с атерогенными сдвигами липидного обмена / Н.Д. Михайлец, В.А. Ракитин // Медицинские аспекты охраны окружающей среды: Тез. докл. Всесоюз.
конф. по комплексно-гигиеническим исследованиям в районах интенсивного освоения. - Новокузнецк, 1991. - С. 127-130.
251. Михайлов, В.А. Значение глутаминовой кислоты и версена в профилактике экспериментального отравления хлористым марганцем / В.А. Михайлов //

Sulfatonic®

Вопросы гигиены, физиологии труда, профпатологии и промтоксикологии: Сб. науч. тр. - Свердловск, 1961. - Т. 6. - С. 274-283.

252. Михеев, М.И. Хром и его соединения: Вредные химические вещества: Неорганические соединения элементов V-VIII групп / Под общей ред. В.А. Филова и др. / М.И. Михеев. - Л., Химия, 1989. - С. 297-313.
253. Можаев, Е.А. Биомониторинг металлов / Е.А. Можаев, А.Н. Литвинов // Гиг. и сан. - 1988. - № 7. - С. 53-56.
254. Монцевичюте-Эрингене, Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе / Е.В. Монцевичюте-Эрингене // Патофиз. и эксперимент, терапия. - 1964. - Т. 4. - С. 71-78.
255. Морозова, К.И. Влияние некоторых органических кислот на стабилизацию мембран митохондрий при воздействии кварцевой пыли / К.И. Морозова // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. науч. тр.-М, 1988.-Т. 1.-С. 62-68.
256. Морозова, К.И. Глутаминовая кислота как фактор торможения цитотоксического и фиброгенного действия двуокиси кремния: Дис. ... канд. биол. наук / К.И. Морозова. - Свердловск, 1984. - 201 с.
257. Морозова, К.И. К механизму противосиликотического действия глутаминовой кислоты / К.И. Морозова // Гиг. труда. - 1980. - № 8. - С. 36-38.
258. Морозова, К.И. Экспериментальное обоснование дозировки и схемы применения глутаминовой кислоты в целях биологической профилактики и терапии силикоза / К.И. Морозова // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. науч. тр. - М., 1986. - С. 42-47.
259. Морозова, К.И. Изменение некоторых показателей окислительного обмена перитонеальных макрофагов при воздействии кварцевой пыли и глутаминовой кислоты / К.И. Морозова, Ю.С. Ротенберг // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. науч. тр. -М., 1982. - С. 86-92.
260. Москалев, Ю.И. Минеральный обмен / Ю.И. Москалев. - М.: Медицина, 1985.-288 с.

Sulfatonic®

261. Муковский, Л.А. Клиническая эффективность энтеросорбции при токсическом действии свинца у детей / Л.А. Муковский, В.К. Сибиряков, Т.П. Бурцева // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение и профилактика: Сб. науч. тр. - СПб.: Каро, 1999. - С. 75-76.
262. Мурза, В. Изменение энергетического и электролитного обмена под влиянием солей тяжелых металлов / В. Мурза, В. Дребицкая // Актуальные вопросы обмена веществ. - Вильнюс, 1987. - С. 24-37.
263. Мухамбетова, Л.Х. Исследование метаболизма биогенных аминов и активности ряда фермент-субстратных систем в ткани печени и кожи при экспериментальном воздействии шестивалентного хрома / Л.Х. Мухамбетова, З.И. Коганова, С.Г. Сидоренко // Гиг. и сан. - 1987. - № 8.-С. 23-25.
264. Мушина, Е.В. Изучение совместного биологического действия свинца и кадмия в эксперименте на животных / Е.В. Мушина // Гиг. и сан. - 1989. - № 9. - С. 89-90.
265. Мхеян, Э.Е. Действие молибдена и меди на процесс дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени белых крыс / Э.Е. Мхеян, А.Х. Маминян // Журнал эксперимент, и клинич. медицины. - 1972. - Т.12, № 4. - С. 29-33.
266. Мышьяк: МРПТХВ. - М.: Центр Междун. проектов ГКНТ, 1983. - Вып. 20. - 52 с.
267. Мышьяк: Гигиенические критерии состояния окружающей среды. - Женева: ВОЗ, 1985. - 185 с.
268. Назукин, А.С. Влияние трехвалентного хрома на некоторые процессы биоэнергетики и обмена адениловых нуклеотидов /А.С. Назукин // Гиг. и сан. - 1996. - № 6. - С. 39-42.
269. Назукин, А.С. Тест-система для биохимического обследования населения при гигиеническом мониторинге за техногенным загрязнением окружающей среды: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.С. Назукин. - СПб, 1997. - 24 с.

Sulfatonic®

270. Нарзулаев, С.Б. Здоровье детского населения - как индикатор сочетанного действия факторов окружающей среды / С.Б. Нарзулаев, Г.П. Филиппов, М.Ф. Савченков // Проблемы медицинской экологии и здоровье человека в Сибири: Тез. докл. науч. сессии и регион, конф. 2729 июня 1996 г. - Иркутск, 1996. - С. 31-32.
271. Нарцисов, Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека / Р.П. Нарцисов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1969. - № 5. - С. 85-91.
272. Нежданова, М.В. Влияние свинца окружающей среды на уровень дельта-АЛК в моче у детей / М.В. Нежданова // Состояние окружающей среды и здоровье детей в регионах проживания финно-угорских народов: Тез. докл. конф. --Ижевск, 1995. - С. 83-84.
273. Нежданова, М.В. Влияние свинцового загрязнения окружающей среды на состояние почек у детей / М.В. Нежданова // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. - М.: ВИНИТИ, 1998. - № 11. - С. 157-167.
274. Нежданова, М.В. Нефротоксические эффекты свинца / М.В. Нежданова // Свинец и здоровье детей: Диагностика, лечение, профилактика: Сб. науч. тр. - СПб.: Каро, 1999. - С. 46-49.
275. Неизвестнова, Е.М. Экспериментальные исследования комбинированного действия марганца и вибрации на организм: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук / Е.М. Неизвестнова. - Свердловск, 1973. - 31 с.
276. Неизвестнова, Е.М. Марганец и его соединения: Вредные химические вещества. Неорганические соединения V-VIII групп / Под ред. В.А. Филова и др. / Е.М. Неизвестнова. - Л.: Химия, 1989. - С. 405-422.
277. Неизвестнова, Е.М. Токсикологические аспекты проблемы мышьяка в производстве цветных металлов / Е.М. Неизвестнова, В.И. Давыдова, В.А. Блохин // Актуальные проблемы гигиены в металлургической и горнодобывающей промышленности: Сб. науч. тр. - М., 1985. - С. 28-32.

Sulfatonic®

278. Нелина, В.В. Физико-химические свойства пектиновых веществ/ В.В.Нелина. // Разработка и совершенствование технологий пектина и пектинопродуктов- Краснодар, 1996. - С. 94-95.
279. Никитин, К.Ф. Вопросы сероводородной терапии нервных заболеваний / К.Ф. Никитин, Е.З. Неймарк. - М.: Медицина, 1964. - 209 с.
280. Никитин, К.Ф. Новое в представлении о природе реакции покраснения кожи и о механизме лечебного действия сероводородных ванн /К.Ф. Никитин: Тез. докл. Юбилейной сессии Сочинского НИИКиФ. - Сочи, 1966.-С. 134-137.
281. Никонов, Б.И. План действий по гигиене окружающей среды как инструмент обеспечения экологической безопасности населения / Б.И. Никонов,, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин // Экологическая безопасность Урала: Матер, науч. техн. конф. «Уралэкология. Техноген- 2002». - Екатеринбург, 2002. - С. 62.
282. Никонов, Б.И. Методология оценки риска и эколого- эпидемиологические исследования как взаимосвязанные инструменты диагностики экологически обусловленных заболеваний, решения аналитических задач социально-гигиенического мониторинга и управления охраной окружающей среды и здоровья населения / Б.И. Никонов, В.Б. Гурвич Б.А. Кацнельсон // Экологически обусловленные заболевания человека: Методологические проблемы и пути их решения: Тез. докл. Межведом, науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ. - М., 2000. - С. 37-39.
283. Ноздрюхина, Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / Л.Р. Ноздрюхина. - М.: Наука, 1977. - С. 36-50.
284. Ноздрюхина, Л.Р. Нарушения микроэлементного обмена и пути его коррекции / Л.Р. Ноздрюхина, Н.И. Гринкевич. -М.: Наука, 1980.-С. 9-11.
285. Нуфтиев, И.Н. Изучение токсикокинетики хрома и его влияния на функции некоторых органов и заболеваемость рабочих производства хромовых соединений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Нуфтиев. - Алма-Ата, 1985. - 26 с.
286. Овчинникова, Т.Г. Некоторые патохимические аспекты воздействия малых доз свинца на организм работающих / Т.Г. Овчинникова // Тез. докл. научн.

Sulfatonic®

конф. молод, ученых России, посвящ. 50-летию АМН. - АМН РАМН. - М., 1994. - С. 113-114.

287. Одынец, Р.Н. Медь в питании овец и коров / Р.Н. Одынец// Биологическая роль меди . - М.: Наука, 1970. - С. 198-211.
288. Окон, Е.Б. Связь метаболической регуляции сукцинатдегидрогеназы с физиологическим состоянием организма / Е.Б. Окон // Реакции живых систем и состояние энергетического обмена: Сб. науч.тр. - Пущино, 1979.-С. 126-139.
289. Оконишникова, И.Е. Экспериментальная терапия и профилактика острых отравлений соединениями мышьяка / И.Е. Оконишникова // Гиг. труда. - 1965. - № 3. - С. 38-43.
290. Оконишникова, И.Е. Экспериментально-клинические данные к механизму антидотного действия сукцимера при металлоинтоксикациях / И.Е. Оконишникова, Н.Д. Ещенко, Н.Е. Путилина // Фармакология - здравоохранению: Тез.докл. IV Всес.съезда фарм.-Л., 1976. - С. 156-157.
291. Оксенгендлер, Г.И. Яды и противоядия / Г.И.Оксенгендлер. - Л.: Наука, 1982.- 192 с.
292. Окунев, В.Н. Биохимические механизмы действия фтора / В.Н.Окунев, В.В. Жирнов //Укр. биохим. журн. - 1985. - Т. 57, № 2. - С. 103-113.
293. Окунев, В.Н. Патогенез, профилактика и лечение фтористой интоксикации / В.Н. Окунев, В.И. Смоляр, Л.Ф. Лаврушенко. - Киев: Здоровья, 1987.- 148 с.
294. Олефиренко, В.Т. Водо-теплолечение / В.Т. Олефиренко. - М.: Медицина, 1986. - 287с.
295. Онищенко, Г.Г. Некоторые аспекты охраны здоровья и окружающей среды в разработке проекта экологической доктрины России /Г.Г. Онищенко //Здравоохранение Российской Федерации.-2002.-№ 2.-С.3-8.
296. Онищенко, Г.Г. О проблемах реализации закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» / Г.Г. Онищенко // Здравоохранение Российской Федерации. - 2001. - № 3. - С. 3-8.

Sulfatonic®

297. Оптимизация сероводородной бальнеотерапии больных ИБС на основе прогнозирования ее результатов: Методические рекомендации /Сост.: А.П. Гребенщиков, И.Ф. Вайсбург, И.Е. Оранский - Свердловск, 1991. - 21 с.
298. Осадчий, П.В. Нарушение липидного обмена у беременных женщин-работниц производства хромовых солей / П.В. Осадчий, Г.А.Чарушникова // Роль экологических и производственных факторов в формировании патологии репродуктивной функции женщин: Сб. науч. тр.-М, 1992.-С. 133-136.
299. Османов, И.Н. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы / И.Н. Османов // Российский вестник перинат. и педиатрии. - 1996. - Т. 41, № 1. - С. 36-40.
300. Остапенко, В.А. Исследование элиминационного эффекта пищевой добавки «Медетопект» в декорпорации свинца из организма рабочих при профессиональном контакте / В.А. Остапенко, А.И.Тепляков, А.С. Прокопович . // Эфферент. терапия. - 1997. - Т. 3, № 4. - С. 43-49.
301. Остапенко, В.А. Эффективность лечебного пектина «Медетопект» для профилактики инкорпорации свинца в организме рабочих / В.А. Остапенко, А.И.Тепляков, А.С. Прокопович // Мед. труда и пром. экол. - 2001.-№5.-С. 44-47.
302. Оценка мутагенной активности химических веществ микроядерным методом: Методические рекомендации. - № 8-6/10. - М., 1984. - 16 с.
303. Оценка риска свинцового загрязнения окружающей среды для здоровья детского населения, подходы к формированию групп особо повышенного риска и принципы профилактики: Пособие для врачей. - Екатеринбург, 1999. - 34 с.
304. Павловская, Н.А. К вопросу о клинико-гигиенической апробации ПДК свинца и его неорганических соединений в воздухе рабочей зоны / Н.А. Павловская // Токсикол. вестник. - 1999. - № 4. - С. 29-32.

Sulfatonic®

305. Павловская, Н.А. Клинико-лабораторные аспекты раннего выявления свинцовой интоксикации / Н.А. Павловская, Н.И. Данилова // Мед. труда и пром. экол. - 2001. - № 5. - С. 18-22.
306. Павловская, Н.А. Спектрофотометрическое определение дельта-аминолевулиновой кислоты в моче после отделения примесей активированным углем: Предложения по унификации клинический лабораторных методов исследований / Н.А. Павловская, Х.А. Кахн, А.Т. Мерс. - М., 1980.- 10 с.
307. Павловская, Н.А. Поведение свинца в организме человека и особенности ранней диагностики свинцовых интоксикаций / Н.А. Павловская, В.А. Кирьяков, А.В. Погабало. - М.: Лад, 1998. - 101 с.
308. Павловская, Н.А. Моделирование резорбции неорганических веществ из органов дыхания в кровь на примере соединений свинца/Н.А, Павловская, Ф.А. Павловская, Т.В. Вознесенская // Мед. труда и пром. экол.-1997.-№ 13.-С. 43-46.
309. Панин, Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. - Новосибирск, 1983.-231 с.
310. Панин, Л.Е. Энергетические аспекты адаптации / Л.Е. Панин. - Л., 1978. - 192 с.
311. Паранько, М.М. Гигиническая характеристика загрязнения тяжелыми металлами окружающей среды промышленного региона и иммунный статус детей / М.М. Паранько, Н.И. Рублевская // Гиг. и сан. - 1999. - № 2.-С. 51-54.
312. Пашин, Ю.В. Мутагенная активность соединений хрома / Ю.В. Пашин, В.И. Казаченко // Гиг. и сан. - 1981. - № 5. - С. 46-49.
313. Пащенко, Т.С. Структурные и цитохимические признаки формирования дезадаптации по показателям крови / Т.С. Пащенко // Физиология человека. - 1993. - Т. 19, № 2. - С. 65.67.
314. Перелыгин, В.М. Гигиеническая оценка хрома / В.М. Перелыгин, С. Бейбетхан // МРЖ. - 1986. - УП. - № 9. - С. 42-45.

Sulfatonic®

315. Петкова, В. О клинике и диагностике марганцевого паркинсонизма / В. Петкова, К. Караджанов // Гиг. труда. -1991.- №4. - С. 16-18.
316. Петрова, Т.А. Метаболические, функциональные и морфологические изменения в почках при острой и хронической фтористой интоксикации и лечебном применении ГБО/ Т.А. Петрова, Б.М. Горишный, И.И. Тыртышников // Фтор: Пробл., скол., бюл., мед., ппене: Тез. докл. науч. практ. конф. 4-5 червня 1993. - Полтава, 1993. - С. 66-67.
317. Петровский, К.С. Гигиена питания / К.С. Петровский, В.Д. Ванханен. - М.: Медицина, 1982. - 528 с.
318. Писько, Г.Т. Перекисное окисление липидов и роль некоторых четвертичных аммониевых соединений в нормализации этого процесса / Г.Т. Писько, М.Ю. Коломоец, И.Ф. Мещишен, В.Н. Василюк // Врачеб. дело. - 1998. - № з. - С. 52-56.
319. Пластинина, Ю.В. Влияние йода, магнитного поля и их сочетания на развитие силикоза в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю.В. Пластинина. - Екатеринбург, 1999. - 24 с.
320. Плотко, Э.Г. К токсикологической оценке и гигиеническому нормированию плохо растворимых фтористых солей в воздухе производственных помещений / Э.Г. Плотко, Н.Н. Юшков, В.Г.
Ленченко // Вопросы гигиены и профессиональной патологии в цветной и черной металлургии : Сб. науч. тр. - М., 1981. - Вып. 3. - С. 59-62.
321. Подкин, Ю.С. Кожно-резорбтивное действие неорганических фторидов / Ю.С. Подкин, Е.Е. Розенберг, С.В. Щербаков // Мед .труда и пром. экол. - 1994. -№4. _с. 12-15.
322. Подкин, Ю.С. Дерматотропная активность хрома в зависимости от физико-химических свойств его соединений и действия сопутствующих факторов /Ю.С. Подкин, А.С. Смогулов.-Актюбинск, 1990. - С. 149-296.
323. Покровский, А.А. Микроэлементы и их роль в жизнедеятельности организма / Справочник по диетологии / А.А. Покровский, И.Я. Конь, Л.И. Ширина. - М.: Медицина, 1981. - С. 90-98.

Sulfatonic®

324. Ползик, Е.В. Антигены HLA и силикоз / Е.В. Ползик, М.Ю. Кочнева, В.С. Казанцев // Гиг. труда. - 1988. - № 8. - С. 28-31.
325. Ползик, Е.В. Некоторые проблемы медико-биологической профилактики профессионального флюороза / Е.В. Ползик, Г.А. Валова, В.Э. Зингер // Мед. труда и пром. экол. - 1995. - № 5. - С. 44-47.
326. Полищук, Л.Р. Мышьяк в пищевых продуктах и организме человека (биологическая роль и токсичность) / Л.Р. Полищук, Ж.Б. Левинток, А.И. Селюченко // Гиг. и сан. - 1986. - № 12. - С. 59-63.
327. Половинкина, Е.А. Ранняя диагностика и фитопрофилактика токсичного воздействия диоксида марганца на организм работающих: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Половинкина. - Саратов, 1993. - 20 с.
328. Потапов А.И. Основные задачи решения гигиенических проблем национальной безопасности / А.И. Потапов, Г.Г. Ястребов: Научн. тр. ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана. - М., 1997.- С. 15-19.
329. Потапов А.И. Проблемы гигиены на рубеже третьего тысячелетия / А.И. Потапов, Г.Г. Ястребов // Гигиена на рубеже XXI века: Материалы научно-практ. конф. - Воронеж, 2000. - С. 36-40.
330. Потапов, А.И. Методологические принципы оценки риска нарушения здоровья рабочих различных профессий / А.И. Потапов, Б.В. Устюшин, Т.К. Татянюк // Гигиена: прошлое, настоящее, будущее: Науч. тр. ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана. -М., 2001. - Вып. 1. - С. 255-258.
331. Потапов, А.И. Роль гигиенической науки в развитии санитарно-эпидемиологического надзора в России / А.И.Потапов // Госсанэпидслужбе России - 80 лет: реальность и перспективы: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию создания госсанэпидслужбы России. - Москва, 2002. - Ч. 1. - С. 34-41.
332. Привалова, Л.И. Альвеолярный фагоцитоз пылевых частиц и его регуляция / Л.И. Привалова // Гиг. труда. - 1979. - № 4. - С. 81-86.
333. Привалова, Л.И. Гигиеническое значение цитотоксического действия силикозоопасной пыли как фактора, контролирующего защитную реакцию

Sulfatonic®

самоочищения легких: Дис. ... канд. мед. наук / Л.И. Привалова. - Свердловск, 1979. - 211 с.

334. Привалова, Л.И. Гигиенические аспекты неспецифического действия малорастворимых цитотоксичных пылевых частиц: Дис. ... докт. мед. наук / Л.И. Привалова. - Свердловск, 1989. - 388 с.
335. Привалова, Л.И. Основные закономерности защитной реакции фагоцитоспособных клеток дыхательных путей на отложение цитотоксичных частиц и ее регуляция / Л.И. Привалова // Гиг. и сан. - 1989.-№3.-С. 28-31.
336. Привалова, Л.И. Оценка и эпидемиологическое подтверждение свинцового риска для детей, проживающих вблизи медеплавильного комбината в г. Красноуральске, как основа разработки профилактической программы / Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон, С.В. Кузьмин, О.Л. Малых, С.А. Воронин, А.П. Маршалкин // Свинец и здоровье детей: Диагностика, лечение и профилактика: Сб. науч. тр. - СПб.: Каро. - 1999. - С. 85-88.
337. Привалова, Л.И. Экспериментальное изучение пневмокониозоопасностк пылевого фактора в производстве нового типа строительных материалов из стекла и угольного шлака / Л.И. Привалова, Н.С. Кислицина, Н.Е. Шарапова, Б.А. Кацнельсон // Мед. труда и пром. экол.. - 1994. - № 8. - С. 8-12.
338. Привалова, Л.И. Оценка риска свинцового загрязнения среды обитания для детского населения и меры управления риском / Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин, Б.А. Кацнельсон, Б.И. Никонов, В.Б. Гурвич, О.Л. Малых // Экологическая безопасность Урала: Материалы научно-техн. конф. - Екатеринбург, 2002. - С. 64-65.
339. Привалова, Л.И. Проблемы влияния свинца на здоровье детского населения, проживающего в районе размещения медеплавильных комбинатов Свердловской области / Л.И. Привалова, О.Л. Малых, Б.А. Кацнельсон // Здоровье и химическая безопасность на пороге XXI века: Мат. междун. симп. - СПб., 2000. - С. 71-73.

Sulfatonic®

340. Привалова, Л.И. Риск для здоровья детей в связи с загрязнением среды обитания / Л.И. Привалова: Научные труды ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана / Под ред. акад. РАМН А.И. Потапова. - М., 2001. - Вып. 1. - С. 488-490.
341. Привалова, Л.И. О влиянии продуктов разрушения макрофагов на функциональное состояние макрофагов «in vitro» / Л.И. Привалова, К.И. Морозова, А.В. Осипенко, Б.А. Кацнельсон // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. науч. тр. - М., 1980. - С. 50-58.
342. Привалова, Л.И. Эколого-эпидемиологические исследования в системе социально-гигиенического мониторинга (опыт Свердловской области) /Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон, С.В. Кузьмин, Б.И. Никонов, В.Б. Гурвич, С.А. Воронин, О.Л. Малых // Гиг. и сан. - 2001.- № 5. - С. 69-71.
343. Приходько, Г. Содержание мышьяка в кормах / Г. Приходько // Птицеводство. - 1997. - № 6. - С. 16-17.
344. Радовская, Т.Л. Определение фтор-иона в биологических тканях / Т.Л. Радовская, Н.В. Круглова // Гиг. и сан. - 1981. - № 7. - С. 59-61.
345. Разумов, В.В. Морфогенез профессиональной фтористой остеопатии / В.В. Разумов, О.А. Клиценко, В.А. Рыков, И.П. Данилов // Мед. труда и пром. экол. - 1997. - № 4. - С. 18-23.
346. Разумов, В.В. Влияние хронической фтористой интоксикации (флюороза) на состояние костной ткани у мужчин разного возраста /В.В. Разумов // Проблемы старения и долголетия. - 1998. -Т. 7, № 1.-С. 55-60.
347. Разумов, В.В. Хроническая фтористая интоксикация как патология соединительной ткани с исходом в преждевременное старение (Аналитический обзор) / В.В. Разумов // Мед. труда и пром. экол. - 1997. -№ 11.-С. 22-27.
348. Раманаускайте, М.Б. Неврологические расстройства у детей при хроническом отравлении солями тяжелых металлов / М.Б. Раманаускайте, Р.С. Пташекас, Ю.Р. Пташекас // Педиатрия. - 1994. - № 4.-С. 91-93.

Sulfatonic®

349. Ревазова, Ю.А. Современные проблемы оценки мутагенности ксенобиотиков / Ю.А. Ревазова, Ю.А. Журков // Тез. докл. I съезда токсикологов России 17-20 ноября 1998. -М., 1998. - С. 16.
350. Ревич, Б.А. Биомониторинг свинца как показатель свинцовой экспозиции / Б.А. Ревич // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика: Сб. науч.тр.- СПб., Каро, 1999. - С. 76-85.
351. Ревич, Б.А. Биомониторинг тяжелых металлов и других химических элементов у населения промышленных городов /Б.А. Ревич // Окружающая среда и здоровье: наука и практика: Тез. докл. Междун. симпоз. ученых СССР- ЕЭС. - М., 1991. - С. 18-32.
352. Ревич, Б.А. Научные основы гигиенических исследований окружающей среды городов с использованием геохимических методов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Б.А. Ревич. - М., 1999. - 48 с.
353. Ревич, Б.А. Свинец в биосубстратах жителей промышленных городов / Б.А. Ревич // Гиг. и сан. - 1990. - № 3. - С. 55-59.
354. Ревич, Б.А. Свинец в окружающей среде некоторых городов России и здоровье детского населения / Б.А. Ревич, Л.И. Привалова, В.Б. Гурвич // Здоровье и химическая безопасность: Сб.науч.тр. - СПб.,2000 - С. 68-69.
355. Ревич, Б.А. Эколого-геохимическая оценка окружающей среды промышленных городов / Б.А. Ревич, Ю.Е. Сает // Научный совет АН СССР по проблемам биосреды: Сб. науч. тр. -М., 1990. - С. 186-197.
356. Ремизова, А.К. Медицинская химия микроэлементов / А.К. Ремизова. - М., 1995.-С. 100-104.
357. Риш, М.А. Микроэлементы в СССР / М.А. Риш. -М., 1985. - Т. 26. - С. 57-67.
358. Робинсон, М.В. Морфология и метаболизм лимфоцитов / М.В. Робинсон, Л.Б. Топоркова, В.А. Труфакин. - Новосибирск: Наука. - 1981.- 125 с.
359. Рогозкин, В.А. Электрофоретическое разделение на бумаге аденозинфосфорных кислот / В.А. Рогозкин, А.И. Комкова // Украинский биохим. жур. - 1961. - Т. 33, № 5. - С. 709-712.

Sulfatonic®

360. Розенберг, Е.Е. К вопросу применения глутаминовой кислоты для детоксикации сулемы в остром и хроническом эксперименте / Е.Е. Розенберг, Е.А. Резина // Вопросы экспериментальной и клинической терапии и профилактики промышленных интоксикаций. - Свердловск, 1974.- С. 41-48.
361. Розин, М.А. Определение некоторых временных характеристик сгибательного рефлекса задних конечностей животных /М.А. Розин // Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований. - Л., 1954. - С. 3-6.
362. Розин, М.А. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости при действии некоторых фармакологических средств / М.А. Розин // Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака. - Л., 1966.-С. 21-56.
363. Рослый, О.Ф. К вопросу о нормировании бинарных смесей «свинец- медь» и «свинец-цинк» в воздухе рабочей зоны (экспериментально- гигиеническое исследование) / О.Ф. Рослый, Т.И. Герасименко, А.А. Федорук // Уральское медицинское обозрение. -2000.- № 2(29).-С.36-38.
364. Рослый, О.Ф. Медицина труда в производстве алюминиевых и медных сплавов / О.Ф. Рослый, Т.И. Герасименко, Л .*Я.* Тартаковская // Мед. труда и пром. экол. - 2000. - № 3. - С. 13-17.
365. Рослый, О.Ф. Экспериментальная оценка энтеросорбции свинца полифепаном / О.Ф. Рослый, Т.И. Герасименко, А.А. Федорук, Е.П. Жовтяк // Гигиена окружающей среды, профилактика профессиональной и общей заболеваемости в ведущих отраслях промышленности: Материалы респуб.научно-практ. конф. - Екатеринбург, 1999. - С. 82-86.
366. Ротенберг, Ю.С. Метаболитная охрана внутренней среды, как путь адаптации к действию химических факторов окружающей среды: Тез. докл. I Всес. съезда токсикол. / Ю.С. Ротенберг. - Ростов-на-Дону, 1986. -С. 319-320.

Sulfatonic®

367. Ротенберг, Ю.С. Проблема влияния промышленных токсических веществ на биоэнергетические процессы организма в гигиене и токсикологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Ю.С. Ротенберг. - М., 1980.-31 с.
368. Ротенберг, Ю.С. Динамика процессов дыхания и окислительного фосфорилирования при остром отравлении четыреххлористым углеродом / Ю.С. Ротенберг, Н.А. Сербиновская // Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. - Пущино, 1974. - С. 206-210.
369. Рощин, А.В. К вопросу о судьбе хрома в организме / А.В. Рощин, Э.К. Орджоникидзе, Л.Л. Прилуцкая // Гиг. труда. - 1982. - № 9. - С. 14-17.
370. Руководство по гигиене труда / Под ред. Н.Ф. Измерова. - М.: Медицина, 1987. - Т. 2. - 446 с.
371. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ: Гигиенические критерии состояния окружающей среды 51.- Женева: ВОЗ, 1989. - 211 с.
372. Руководство по профессиональным заболеваниям / Под ред. Н.Ф. Измерова. - М.: Медицина, 1996. - Т. 2. - С. 479.
373. Русин, В .Я. Свинец и его соединения: Неорганические соединения элементов V-VIII групп: Вредные химические вещества / Под ред. В.А. Филова и др./ В.Я. Русин. - Л.: Химия, 1988. - С. 415-436.
374. Русяева, Л.В. Изучение механизмов и патогенетического значения нарушений липидного обмена при экспериментальном силикозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Русяева. - Л., 1978. - 22 с.
375. Рыжавский, Б .Я. Влияние свинца на развитие крыс в эксперименте / Б.Я. Рыжавский, В.И. Михайлов, Ю.И. Фельдшеров. - Хабаровск: ДГМУ. - 1999.- 15 с.
376. Саакян, И.Р. Пищевая янтарная кислота в коррекции внутренней среды организма / И.Р. Саакян, Г.Г. Саакян // Фундаментальные науки и альтернативная медицина: Тез. докл. Междун. симпозиума 22-25 сентября 1997. - Пущино, 1997. - С. 40.

Sulfatonic®

377. Савченко, О.В. Защитное действие альгината кальция при свинцовой интоксикации лабораторных животных / О.В. Савченко, А.В. Кропотов // Биология моря. - 1994. - Т. 20, № 2. - С. 163-167.
378. Садилова, М.С. О материальной кумуляции химических элементов при одновременном поступлении их в организм в малых дозах / М.С. Садилова, К.П. Селянкина, Е.А. Борзунова // Тез. докл. VII науч.- практ.конф. сан.-эпидем. службы Свердловской области. - Свердловск, 1974.-Ч. 1.-С. 56-58.
379. Садыков, А.Р. Содержание модифицированной формы альбуминов в сыворотке крови при хромовой интоксикации / А.Р. Садыков, Н.А. Садыкова, Э.Г. Уразаев // Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ: Сб. науч. тр. - Актюбинск, 1990. - Ч. 1. - С. 60-63.
380. Сает, Ю.Е. Геохимия окружающей среды / Ю.Е. Сает, Б.А. Ревич. - М.: Недра, 1990.-335 с.
381. Сает, Ю.Е. Свинец в окружающей среде / Ю.Е. Сает. - М., 1987. - С. 116-129.
382. Салий, Н.С. Влияние меди рационов на уровень некоторых ферментов в крови и витаминов в печени / Биологическая роль меди / Н.С. Салий. - М.: Наука, 1970. - С. 225-230.
383. Сапов, И.А. Неспецифические механизмы адаптации человека / И.А. Сапов, В.С. Новиков. - Л., 1986. - 240 с.
384. Свинец / Под общ. ред. Н.В. Измерова. - М., 1983. - Вып. 42. - 43 с.
385. Свинец: Гигиенические критерии состояния окружающей среды. - Женева, ВОЗ, 1980. - 15 с.
386. Свинец и здоровье детей: лабораторная диагностика (дидактические материалы)/ Под ред. С.П. Нечипоренко: Сб. тр. - СПб., 1999. - 94 с.
387. Себелева, И.А., БелозероВ Ю.М. Экологически обусловленные кардиомиопатии у детей / И.А. Себелова // Экопатология детского возраста: Сб. науч. тр. - М., 1995. - С. 187-191.
388. Седова, К.С. Иммунологические, цитогенетические и биохимические критерии оценки фтористой интоксикации / К.С. Седова, Н.В. Черноусова,

Sulfatonic®

Н.В. Ягнюкова // Комплексные гигиенические исследования в районах интенсивного освоения: Тез. докл. Всесоюзн. конф. - Новокузнецк, 1991. - С. 40-41.

389. Селье, Г. От мечты к открытию / Г. Селье. - М., 1987. - 367 с.
390. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме /Г. Селье - М., 1960-254 с.
391. Семенникова, Т.К. Клинические особенности ранних стадий профессионального флюороза при комбинированном и сочетанном действии производственных факторов / Т.К. Семенникова, Е.П. Жовтяк, Е.И. Лихачева // Гиг. труда. - 1992. -№3.-С. 6-8.
392. Сергеев, Д.Ю. Исследования фтора в биосредах экспериментальных животных, содержащихся в условиях алюминиевого производства / Д.Ю. Сергеев, М.И. Орзуев, Ш.Х. Гулямова // Микроэлементы в биологии и их применение в сельском хозяйстве и медицине: Тез. докл. Всесоюзн. конф. - Самарканд, 1990. - С. 491-492.
393. Сердюкова, А.В. Свинец в почвах техногенного и природного ландшафтов и потребление элемента растениями / А.В. Сердюкова. - М., 1981.- 165 с.
394. Сивачалова, О.В. Здоровье детей и его зависимость от состояния окружающей среды / О.В. Сивачалова // Экопатология детского возраста: Сб. науч. тр. -М., 1995. - С. 311-313.
395. Сигова, Н.В. Экспериментальные исследования механизмов и способов обезвреживания токсического действия хрома / Н.В. Сигова // Вопросы экспериментальной и клинической терапии и профилактики промышленных интоксикаций: Сб. науч. тр. - Свердловск, 1974. - С. 110-119.
396. Сигова, Н.В. Сравнительная токсикологическая характеристика некоторых соединений трехвалентного хрома: Автореф. канд. ... биол. наук / Н.В. Сигова. - Свердловск, 1972. - 29 с.
397. Сигова, Н.В. Модификационный эффект пылевых и химических мутагенов под воздействием вибрации / Н.В. Сигова, Н.Н. Ванчугова, В.Н. Фраш // Гиг. и сан. - 1998. - № 5. - С. 15-18.

Sulfatonic®

398. Сидорин, Г.И. Метаболические нарушения как показатель вредного действия промышленных ядов в проблеме профилактической токсикологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Г.И. Сидорин. - СПб, 1994.-36 с.
399. Сиротинин, Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма / Н.Н. Сиротин.-М., 1981.-236 с.
400. Ситко, Н.П. Современные аспекты использования антиоксидантов для повышения резистентности организма к воздействию химических загрязнителей окружающей среды /Н.П. Ситко, В.Н. Боев // Гиг. и сан- 1987.-№6.-С. 53-55.
401. Скальная, М.Г. Зависимость повышенной онкологической заболеваемости от избыточного содержания мышьяка и других токсичных химических элементов в окружающей среде / М.Г. Скальная, А.В. Скальный, В.А. Демидов // Микроэлементы в медицине. - 2001. - № 2(1).-С. 32-35.
402. Скальный, А.В. Свинец и здоровье человека (диагностика и лечение сатурнизма) / Руководство для врачей и студентов медицинских вузов / А.В. Скальный. - М., 1997.-36 с.
403. Скальный, А.В. Свинец - основной загрязнитель-металл у детей в Российской Федерации /А.В. Скальный // Влияние свинца и других тяжелых металлов на здоровье человека: Тез. докл. Междун. совещания 19-21 сентября 1995 г. - М., 1995. - С. 28-29.
404. Скальный, А.В. Мониторинг и оценка риска воздействия свинца на человека и окружающую среду с использованием биосубстратов человека / А.В. Скальный, А.В. Есенин // Токсикол. вестник. - 1996. - № 6.-С. 16-22.
405. Слуцкий, Л.Я. Количественное определение альбуминов в сыворотке крови / Л.Я. Слуцкий // Лабор. дело. - 1964. - № 9. - С. 526-528.
406. Смагулов, А.С. Влияние загрязнения окружающей среды хромом на здоровье населения / А.С. Смагулов, Н.А. Ковлев // Информационное обеспечение гигиенического мониторинга. - М., 1979. - С. 39-41.

Sulfatonic®

407. Смирнова, О.М. Влияние вибрации на токсические эффекты природных (сульфидных) соединений свинца и мышьяка: Дис. ... канд. биол наук / О.М. Смирнова. - Свердловск, 1989. - 285 с.
408. Смирнова, О.М. Реакция альвеолярного фагоцитоза и отложение в легких некоторых токсических пылей /О.М. Смирнова // Проф. болезни пылевой этиологии.: Сб. науч. тр. - М., 1983. - С. 67-71.
409. Смирнова, О.М. К обоснованию ПДК арсенопирита в воздухе рабочей зоны / О.М. Смирнова, Н.В. Сигова, Ю.А. Ремизов // Гигиена и физиология труда и профпатология рабочих в металлургической промышленности: Сб. науч. тр. - М., 1984. - С. 78-82.
410. Снакин, В.В. Загрязнение биосферы свинцом: масштабы и перспективы для России / В.В. Снакин // Мед. труда и пром. экол. - 1999. - № 5. - С, 21-27.
411. Соболев, М.Б. Комплексная система реабилитации при воздействии свинца на здоровье детей / М.Б. Соболев, В.Н. Ильичева // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика: Сб. науч. тр. - СПб.: Каро, 1999.-С. 67-71.
412. Соколов, С. Сапарал / С. Соколов //Мед. газета - 1977.- 25 ноября. - С. 3.
413. Сперанский, С.В. Простейший способ оценки гепатотропных и нейрогенных эффектов в токсикологическом эксперименте / С.В. Сперанский // Гиг. и сан. - 1980. - № 7. - С. 50-52.
414. Спиричев, В.В. Витаминная обеспеченность рабочих различных производств промышленных регионов России / В.В. Спиричев // Медицина труда в третьем тысячелетии: Тез. докл. Междун. конф. 23-25 июня 1998 г. - М, 1998. - С. 175.
415. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Под ред. С.С. Чекмана, А.П. Пелещук, О.А. Пятак. -Киев: Здоровья, 1986. - 736 с.
416. Справочник по курортологии и курортотерапии / Под ред. Ю.Е. Данилова, П.Г. Царфиса. - М.: Медицина, 1973. - 648 с.
417. Справочник по профессиональной патологии / Под ред. Л.Н. Грацианской, В.Е. Ковшило. - Л.: Медицина, 1981. - С. 340-341.

Sulfatonic®

418. Старикова, С.К. Особенности лечебного фагоцитоза и развития силикоза при хроническом воздействии кварцевой пыли и некоторых сопутствующих факторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.К. Старикова. - М., 1971. - 20 с.
419. Строчкова, Л.С. Влияние соединений фтора на ферменты клетки / Л.С. Строчкова, В.И. Сороковой // Успехи соврем, биологии. - 1983. - Т. 96, №2.- С. 211-223.
420. Стукалова, Т.И. О состоянии и перспективах развития охраны здоровья трудящихся в Российской Федерации / Т.И. Стукалова // Мед. труда и пром. экол. - 2001. - № 5. С. 1-5.
421. Стусь, В.П. Вплив двуокиси марганцю на с1яники / В.П. Стусь // Уролопя. - 1998. - № 2. - С. 68-71.
422. Суханов, Б.П. Биологически активные добавки к пище как эффективный фактор улучшения здоровья работающих / Б.П. Суханов, А.А. Королев // Медицина труда в третьем тысячелетии: Тез. докл. Междун. конф. 23-25 июня 1998 г.-М., 1998.-С. 173.
423. Суханов, Б.П. Оценка эффективности радиозащиты пищевого кальция в отношении цезия-137, вводимого изолированно и в комбинации с йодом-131 / Б.П. Суханов, А.А. Королев, З.И. Белова // Гиг. и сан. - 1991.-№9.-С. 47-49.
424. Суханов, Б.П. Экспериментальное изучение протекторной роли кальция при свинцовой интоксикации / Б.П. Суханов, А.А. Королев, А.Н. Марничик, Н.М. Мерзлякова // Гиг. и сан. - 1990. - № 12. С. 47-49.
425. Сухарева, Н.И. Оценка эффективности адсорбции меди, цинка и хрома из щелочных растворов пектиновыми веществами / Н.И. Сухарева, Т.В. Павлов, В.А. Васькина // Эфферентная терапия. —1998. - Т. 4, № 3. - С. 66-68.
426. Сухаревская, Т.М. Энтеросорбция в профилактике и коррекции экологически обусловленных нарушений здоровья / Т.М. Сухаревская, Л.М. Потеряева, Л.А. Шпагина // Сибирский стандарт жизни: экология, образование, здоровье: Тез. докл. науч. практ. конф. 12 декабря 1997 г. - Новосибирск, 1997.-С. 148-150.

Sulfatonic®

427. Сытинский, И.А. Гамма- аминомасляная кислота в деятельности нервной системы / И.А. Сытинский. - Л.: Наука, 1972. - 245 с.
428. Тарабаева, Г.И. Действие свинца на организм и лечебно- профилактические мероприятия / Г.И. Тарабаева. - Алма-Ата, 1961. - 287 с.
429. Тартаковская, Л.Я. Влияние вибрации на депонирование свинца в организме и самоочищение легких от пыли сульфида свинца / Л.Я. Тартаковская, О.М. Смирнова // Комбинированное действие физических и химических факторов производственной среды: Сб.науч. тр.- М., 1977.-С.24-32.
430. Татибаев, Ш.С. Модифицирующее влияние питания на мутагенный эффект соединений фосфора и фтора / Ш.С. Татибаев, Е.Б. Кошаклитова, К.У. Алдабергенова // Вопросы питания. - 1987. - № 4. - С. 63-66.
431. Терешин, С.Ю. Влияние хлорида натрия на проникновение ионов йода и брома через кожу человека и животных / С.Ю. Терешин: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / С.Ю. Терешин. - Л., 1985. - 22 с.
432. Токарь, В.И. Состояние нейро-эндокринной системы у людей в условиях хронической фтористой интоксикации / В.И. Токарь // Гигиена Е профпатология в горно-металлургическом производстве: Сб. науч. тр. - М., 1990.-С. 81-89.
433. Токарь, В.И. Фтор и эндокринная система / В.И. Токарь, А.А. Жаворонков С.В. Щербаков. - Новосибирск: Наука, 1991. - 194 с.
434. Торчинский, Ю.М. Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков /Ю.М. Торчинский. - М.: Наука, 1971.-230 с.
435. Трахтенберг, И.М. Тяжелые металлы в производственной и окружающей среде: проблема новая и старая / И.М. Трахтенберг // Медицина труда в третьем тысячелетии: Тез. докл. Междун. конф. 23-25 июня 1998 г.- М., 1998.-С. 46.
436. Трахтенберг, И.М. Пектины в индивидуальной профилактике хронических свинцовых интоксикаций / И.М. Трахтенберг, Е. Краснюк, И. Лубянова // Токсикол. вестник. - 1998. - № 4. - С. 32-36.

Sulfatonic®

437. Трахтенберг, И.М. Профилактическое применение пектина при хроническом воздействии свинца на производстве / И.М. Трахтенберг, В.П. Луковенко Т.К. Короленко // На допомогу практичному Л1карев1: Сб. науч. тр. - Киев, 1995. - С. 132-136.
438. Трещалина, Е.М. Некоторые особенности механизма действия комплексных соединений меди (II) с альфа аминокислотами / Е.М. Трещалина, Н.В. Матвейчук А.Н. Гидратов // Бюллетень экспер. биол. и мед. - 1985. - № 1.- С. 86-88.
439. Троп, Ф.С. Сравнительное исследование токсичности растворимых соединений трех- и шестивалентного хрома / Ф.С. Троп, Н.В. Сигова, Т.Д. Грехова // Химия и технология хромовых соединений: Сб. науч. тр. - Свердловск, 1976. - Вып. 39. - С. 60-63.
440. Тулакина, Н.В. К вопросу нормирования мышьяка в питьевых водах различной жесткости / Н.В. Тулакина, Ю.В. Новиков, С.И. Плитман // Гиг. и сан. - 1987. - № 1. - С. 21-24.
441. Тулебаев, Л.К. Патология дыхательного тракта и состояние иммунитета при свинцовой интоксикации / Л.К. Тулебаев, Ж.З. Асылбекова // Актуальные вопросы клинической оториноларингологии: Тез. докл. Междун. науч.-практ. конф. оториноларингологов 24-25 сентября 1992 г. -М, 1992.-С. 59-60.
442. Тутельян, В.А. Роль питания в профилактике профессиональных заболеваний / В.А. Тутельян // Медицина труда в третьем тысячелетии: Тез. докл. Международ, конф. 23-25 июня 1998 г. -М., 1998. - С. 225.
443. Тутельян, В.А. Эволюционная биохимия как теоретическая база создания новых Б АД / В.А. Тутельян // Биологически активные добавки к пище: XXI век: Тез. докл. IV Междун. симпоз. 22-24 мая 2000 г.- СПб., 2000. - С. 3-4.
444. Тыртышников, И.М. Метаболические основы изменения резистентности организма к гипоксии под влиянием фтора и ГБО / И.М. Тыртышников, В.П. Педин, А.Г. Костенко // Нарушения механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. IV Всес. съезда патофизиологов 3-6 октября 1989г.-М, 1998.-Т. 2.-С. 505.

Sulfatonic®

445. Тюшнякова, Н.В. Итоги и перспективы изучения профпатологии в производстве хромовых солей / Н.В. Тюшнякова, Д.М. Зислин, Е.И. Лихачёва // Вопросы гигиены и профпатологии в цветной и горной металлургии: Сб. науч. тр. - М., 1979. - Вып. 2. - С. 92-97.
446. Удинцев, Н.В. Антиоксидантное действие глутаминовой кислоты / Н.В. Удинцев, В.В. Иванов // Биоантиоксиданты: Тез. докл. Всесоюзн. совещания. - Черноголовка, 1983. - С. 40-41.
447. Узбеков, М.Г. Активность супероксиддимутазы в мозге потомства крыс при воздействии свинца / М.Г. Узбеков, И.К. Карпачевская, Н.И. Бубнова //Бюл. эксперим.биолог. и мед.-1999 - Т. 128, № 12.-С. 667-669.
448. Урбах, В.Ю. Биометрические методы/В.Ю.Урбах.-М.:Наука,1964.-415с.
449. Усманова, И.М. Состояние органа зрения у рабочих склада химикатов Таджикского алюминиевого завода / И.М. Усманова // Тез. докл. Первого съезда физиологов Средней Азии и Казахстана. - Душанбе, 1991.-Ч. 1.-С. 145.
450. Фан Юань Чэн. Содержание свинца и кадмия в крови взрослых людей города Чанша, КНР / Фан Юань Чэн, Лю Юу Цун, Цан Хунь Хуэй // Гиг. и сан. - 1996.-№ 1. - С. 29-40.
451. Фарафонтов, М.Г. Исследования некоторых сторон энергетических процессов в печени и костном мозге при длительном воздействии свинца:Автореф.дис. ... канд.биол.наук/М.Г. Фарафонтов.-Л.,1996 - 14с.
452. Федоров, В.Н. Энтеросорбционная активность синтетических цеолитов при экспериментальной свинцовой интоксикации / В.Н. Федоров, Н.А. Смирнов, В.Г. Стовичек // Человек и лекарство: Тез. докл. Российского национ. конгресса 8-12 апреля 1997 г. -М., 1997. - С. 133.
453. Федорова, Н.Е. Химико-аналитическое и биологическое обоснование современной системы гигиенической безопасности среды обитания: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук / Н.Е. Федорова. - М., 2000. - 47 с.

Sulfatonic®

454. Фоменко, Б.Н. К вопросу о гонадотропном и мутагенном действии свинца / Б.Н. Фоменко, В.И. Глущенко, Л.Д. Катосова // Гиг. труда. - 1982. -№ 10.-С. 38-41.
455. Фтор и фториды: Гигиенические критерии состояния окружающей среды. - Женева, ВОЗ, 1989. - Вып. 36. - 114 с.
456. Халепо, А.И. Роль антиоксидантной защиты в механизме повреждающего действия химических соединений / А.И. Халепо, И.П. Уланова, И.А. Ткачева // Медицина труда в третьем тысячелетии: Тез. докл. междун. конф. 23-25 июня 1998 г. - М., 1998. - С. 121.
457. Халочева, Л. Изучение содержания некоторых трансмиттеров и связанных с ними ферментов в мозгу при экспериментальном воздействии марганца / Л. Халочева // Хигиена и здравеопазв. - 1980. - Т. 23.-№5.-С. 409-414.
458. Хорват, А. Изучение уровня мышьяка в организме людей, проживающих на территории с повышенным его содержанием / А. Хорват // Гиг. и сан. - 1981.-№6.-С. 62-65.
459. Хотильченко, С.А. Влияние свинца на обмен витаминов группы В при алиментарной недостаточности железа у крыс / С.А. Хотильченко, В.Н. Ходенцова, В.А. Алексеева // Вопросы мед. химии. - 1997. - Вып. 43, № 3.-С. 158-164.
460. Хочачка, П., Биохимическая адаптация / П. Хочачка, Дж. Сомеро. - М.: Мир, 1988.-568 с.
461. Хром: Гигиенические критерии состояния окружающей среды. - Женева, ВОЗ, 1990. - Вып. 61. - 168 с.
462. Хром и его соединения / Под ред. Н.Ф. Измерова. - М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1984. - Вып. 68. - 44 с.
463. Худолей, В.В. Свинец и здоровье ваших детей / В.В. Худолей // Экология. Безопасность. Жизнь. - 1998. - № 6. - С. 208-213.

Sulfatonic®

464. Царфис, П.Г. О сущности лечебного действия бальнеофакторов / П.Г. Царфис // Тез. докл. VIII Всесоюзн. съезда физиотерапевтов и курортологов 25-28 октября 1983 г. -М., 1983. - С. 42-43.
465. Царфис, П.Г. Природа и здоровье человека: лечебно-профилактические основы курортологии / П.Г. Царфис. - М.: Высшая школа. -1987 - 480 с.
466. Цебржинский, О.И. Биохимические механизмы токсичности фторид иона / О.И. Цебржинский // Фтор: Пробл. екол. биол. мед. ппени: Тез докл. науч. практ. конф. 4-5 червня 1993 г. —Полтава, 1993. - С. 95-98.
467. Цебржинский, О.И. Воздействие фторид-иона на антиоксидантный статус животных / О.И. Цебржинский // Фтор: Пробл. екол. биол. мед. ппени: Тез докл. науч. практ. конф. 4-5 червня 1993 г. -Полтава, 1993. - С. 99-101.
468. Цебржинский, О.И. Фтор в биосфере и его биологическое значение / О.И. Цебржинский // Фтор: Пробл. екол. биол. мед. ппени: Тез докл. науч.-практ. конф. 4-5 червня 1993 г. -Полтава, 1993. - С. 92-94.
469. Циприян, В.И. Влияние фтора при комплексном поступлении в организм /В.И. Циприян, Г.А. Степаненко, Н.Т. Музычук // Гиг. и сан. - 1991.-№5.-С. 62-65.
470. Чайка, П.А. О защитном действии пектинов при затравке животных аэрозолем свинца / П.А. Чайка // Гиг. труда. - 1966. - № 3. - С. 47-49.
471. Чедиа, М. Исследования эффективности действия препарата пищевых волокон мандарина при интоксикации тяжелыми металлами (свинец, медь) / М. Чедиа // Мед. новости Грузии. - 1998. - № 4. - С. 42-44.
472. Чекунова, М.П. Современные представления о биологическом действии металлов / М.П. Чекунова, А.Д. Фролова // Гиг. и сан. - 1986. - № 12. - С. 18-21.
473. Чеплиева, Т.Н. Гигиеническая оценка содержания свинца в организме человека в условиях производственной и окружающей среды: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Т.Н. Чеплиева. - Алма-Ата, 1990. - 27 с.

Sulfatonic®

474. Чернова, Л.А. Свинец и медь в тканях организма при злокачественном росте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Чернова. - Ивано- Франковск, 1972. - 14 с.
475. Черноусова, Н.В. Оценка иммунологических показателей в диагностике профессионального флюороза / Н.В. Черноусова // Тез. докл. I съезда иммунологов России.- 23-25 июня 1992 г. - Новосибирск, 1992. - С. 533.
476. Чибураев, В.И. Окружающая среда и состояние здоровья населения России / В.И. Чибураев, М.В. Фокин, М.К. Недогибченко: Сб. науч. тр. ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана / Под ред. акад. РАМН А.И. Потапова . - М., 2001.-Вып. 1.- С. 231-236.
477. Чудинова, О.А. Лечение больных вибрационной болезнью переменным магнитным полем и местными контрастными ваннами: Дис. ... канд. мед. наук / О.А. Чудинова. - Екатеринбург, 1994. - 191 с.
478. Чухловина, М.Л. Свинец и нервная система / М.Л. Чухловина // Гиг. и сан.- 1997.-№5.-С. 32-42.
479. Шарапова, Н.Е. Экспериментальное и теоретическое обоснование системы краткосрочных тестов на цитотоксичность малорастворимых промышленных пылей для их гигиенической оценки: Автореф. дис. ... канд биол. наук / Н.Е. Шарапова. - М., 1996. - 21 с.
480. Шахова, Т.К. К вопросу об изучении созревания эритронормобластов при хронической свинцовой интоксикации / Т.К. Шахова // Ранняя диагностика при профзаболеваниях, лечение, экспертиза трудоспособности: Тез. докл. I Всесоюз. конф. - М., 1971. - С. 33-35.
481. Шашков, В.С. Сравнительная эффективность различных биологически активных соединений при физической нагрузке / В.С. Шашков, Н.Г. Лакота // Космич. биология и авиац. медицина. - 1980. - № 6. - С. 44-81.
482. Шевляков, В.Д. К проблеме гигиенической оценки профессиональной опасности труднорастворимых соединений свинца / В.Д. Шевляков, А.И. Олефир, Е.А. Селезнев // Мед. труда и пром. экол. - 1995. - № 7. - С. 21-24.

Sulfatonic®

483. Шейко, Л.Д. Действие шестивалентного хрома на сперматогенный эпителий и процессы перекисного окисления липидов в гонадах лабораторных животных / Л.Д. Шейко, В.П. Мамина // Гиг. и сан. - 1997.- №5. -С. 30-33.
484. Шимайтис, Р.С. К вопросу о влиянии небольших концентраций свинца на организм работающих / Р.С. Шимайтис, Э.П. Цюненс // Гиг. труда. - 1977.- № 12.-С. 50-53.
485. Штабский, Б.М. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б.М. Штабский, М.И. Гжегоцкий // Гиг. и сан. - 1980. - № 10. - С. 49-51.
486. Штоль, А.В. Гигиеническая оценка атмосферных загрязнений в районе современного производства глинозема: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. - Екатеринбург, 1996. - 21 с.
487. Шугаев, В.А. Влияние глутаминовой кислоты на токсичность фтористого натрия /В.А. Шугаев // Фармакология и токсикология. - 1973.-№4.-С. 449-451.
488. Шугаев, В.А. Кислородный баланс и влияние противогипоксических препаратов при интоксикации фтором / В.А. Шугаев // Фармакология и токсикология. - 1984. - Т. 47, № 4. - С. 94-97.
489. Щербаков, С.В. Гигиена труда в производстве и применении неорганических фторидов: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / С.В. Щербаков. - М., 1989. - 40 с.
490. Энтеросорбция / Под ред. Н.А. Белякова. - Л.: Центр сорбционных технологий. -1991.-330 с.
491. Яковлев, Н.А. Лечение современных форм хронической хромовой интоксикации и аллергии / Н.А. Яковлев // Актуальные вопросы гигиены труда и профпатологии в промышленности и сельском хозяйстве: Сб. науч. тр. - Рига, РМИ, 1984. - С. 322-328.
492. Яковлев, Е.Б. Лечебно-профилактическое значение некрахмальных полисахаридов и их применение в клинической токсикологии / Е.Б.

Sulfatonic®

Яковлев, М.В. Надточий // Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика: Сб. науч. тр. - СПб.: Каро, 1999. - С. 73-75.

493. Яременко, К.В. Адаптогены как средства профилактической медицины / К.В. Яременко. - Томск, 1990. - 94 с.
494. Ясногорский, В.Г. Справочник по физиотерапии / В.Г. Ясногорский, Т.В. Карачевцева, Н.И. Стрелкова. -М.: Медицина, 1992. - 512 с.
495. Anderson, R.A. Chronium supplementation of human subjects: Effects on glucose, insulin and lipid variable / R.A. Anderson, M.M. Polansky, H.A. Bryden // Metabolism. - 1983. - Vol. 32, № 9. - P. 894 - 899.
496. Andrew, K.W. Prenatal lead exposure in relation togestational age and birth weight: a review of epidemiologic studies / K.W. Andrew, K.W. Savitz, I. Hertz-Picciotto // Energ. Sante Serv. etud. med. - 1995. - Vol. 6, № 1. - P. 46 -47.
497. Anke, M. Arsen: Biotransformation, Stoffwechsel, Lebensnotwendigkeit, Versorgung und Bedarf / M. Anke // Mengen und Spurenelem. Arbeitstag. Agrarwiss. und ehem. ges. - Leipzig, 1985. - S. 420 - 436.
498. Aposhian, H. Protection ofmice against the lethal effects of sodium arsenite - a quantitative comparison of a number of chelating agents / H. Aposhian, T. Vasken, H.J. Charles, E. M. Thomas. -1981. - Vol. 61, № 3. - P. 385 - 392.
499. Apostoli, P. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic / P. Apostoli, D. Bartoli, L. Alessio, J.P. Buchet // Occup. and Environ. Med. - 1999. - Vol. 56, №12. - P. 825 - 832.
500. Apostoli, P. Steroid hormone, sulphation in lead workers / P. Apostoli, L. Romeo, E. Percni //British. J. of Ind. Med. -1989.- Vol. 46, № 3.- P.204 - 208.
501. Araujo, Ana Angelica Lustosa Bittencourt de. Alteracoes hematologicas como indicio da intoxicacao plumbea /A. A. de Araujo, M.J. de Carvalho, P. M. de Silva // Rev. med. Univ. fed. Ceara. - 1992. - Vol. 32, № 1 - 2. - P. 24 - 29.
502. Arewgoda, C. Blood lead levels in a population exposed to vehicle emissins / C. A. Malini, M.S. Perera // J. Nat. Sei. Counc. Sri Lanka. - 1996. - Vol. 24, №2.-P. 121 - 125.

Sulfatonic®

503. Ariza, M. A. The mutagenic effecte of non-lethal concentration of lead (II) and mercury (II) / M.A. Ariza, M.V. Willians // Environ, and Mol. Mutagens. - 1995. - № 25. - P. 3.
504. Atkinson, D. E. The energy charge of the adenilate pool as a regulatory parameter: Interaction with modifiers / D.E. Atkinson // Biochem. - 1968. - № 7. - P. 4030 - 4034.
505. Axelson, O. Arsenic compounds and cancer / O. Axelson // J. of Toxicol, and Eviron. Health. - 1980. - Vol. 6, № 5. - P. 1229 - 1235.
506. Bactjer, A. The distribution of chromium in men and animals / A. Bactjer C.C. Demron, H. Budaer // Arch. Environ. Hlth. - 1999. - Vol. 20, № 2. - P. 136- 148.
507. Badawy, A. Chronic manganese in toxication (neurological manifestation) / A. Badawy, A. Shakour // Trace elements in man and animal. - London, 1985. -P. 261 -262.
508. Balbus-Kornfeld, J. Cumulative exposure to inorganic lead and neurobehavioural test perfomance in adults: An epidemiological rewiew / J.M. Balbus-Kornfeld, W. Stewart, K.I. Bolla, B.S. Schwartz // Occup. and Environ. Med -1995. -Vol. 52, № 1. - P. 2 -12. y
509. Barceloux, D. G. Chromium / D. G. Barceloux // J. Toxicol. Clin Toxicol. - 1999. - Vol. 37, № 2. - P. 173 - 194.
510. Barceloux, D.G. Manganese / D. G. Barceloux // J. Toxicol. Clin Toxicol. - 1999. - Vol. 37, № 2. - P. 293 - 307.
511. Bartlomowaz, B. Ocena wptywu hf na wktad watrobowego cytochromi P-450 / B. Bartlomowaz, A. Put, M. Gedlaka, Z. Guzyszyn //Bromatol i chem. toksycol.- 1987.-Vol. 20.- S. 3 - 4.
512. Barrington, W.W. Autonomic function in manganese alloy workers / W.W. Barrington, R. A. Carol, K. Willcocson // Environ. Res. -1998.-Vol. 78, № 1- P. 50-58.
513. Beckman, A.O. Validity of lead exposure markers in diagnosis and surveillance / A.O. Beckman,. // Clin. Chem. - 1994. - Vol. 40, № 7. - P. 2. - P. 1387- 1390.

Sulfatonic®

514. Beck, E. Die toxishe Wirkung von Blei in vivo und in vitro / E. Beck // Mediz. Inst. Lufthyg. Silikoseforsch. - 1972. - S. 167 - 168.
515. Beck, E. Blei. / E. Beck, N. Manojlovic // Mediz. Inst. Fur Zufthygiene und Silikose - forsch. - Jahresbericht. - Dusseldorf, 1973. - S. 34 - 41.
516. Beck, E. Die Zytotoxiritat von Blei / E. Beck, N. Manojlovic, A. Fisher // Mediz Inst. Lufthyg. Silikoseforsch. - 1972. - S. 170 - 171.
517. Bergdahl, I. A. Lead concentrations in human plasma, urine and whole blood / I.A. Bergdahl, A. Schütz, L. Gerhardsson, A. Jensen // Scand. J. Work, Environ, and Health. - 1997. - Vol. 23, № 5. - P. 359 - 363.
518. Bergmann, K.E. Fluorid als ein Nahrungsfaktor / K.E.Bergmann, Renete L. Bergmann // Ernähr. Sänglings und Kindes. - München, 1989. - P. 223 - 235.
519. Berglund, M. A pilot study of lead and cadmium exposure in young children in Stockholm, Sweden: Methodological considerations using cappillary blood microsampling / M. Berglund, B. Lind, E. Lannerö // Arch. Environ. Contam. and Toxicol. - 1994. - Vol. 27, №> 2. - P. 281 - 287.
520. Bernardeau, Ch, Une fluorose a revelation tardive / Ch. Bernardeau, F. Raschilas, G. Coutant//Rev. rhum. Ed. fr.-1996.-Vol. 63, № 6.- C. 543 - 544.
521. Bertinchamps, A. Interdependence of routes excreting manganese / A. Bertinchamps, S. Miller, G. Cotziac // Amer. J. physicol. - 1966. - Vol. 211, № 1.-P. 217-224.
522. Bhattachryya, M. H. Bioavailability of orally administed cadmium and lead to the mother, fetus and neonate during pregnancy and lactation: An overiew / M. H. Bhattachryya // Sei. Total Environ. - 1983. - Vol. 28. - P. 327 - 342.
523. Blackwell, M. Arsine (arsenic hydride) poisoning in the workplace / M. Blackwell, A. Robbins // Amer. Industr. Hygiene Assoc. J. - 1979. - Vol. 40, № 10.-P. 56-61.
524. Bogden, J. D. Lead Poisoning - One Approach to a Problem That Wont't go Away / J.D. Bogden, J.M. Oleske, D.B. Louria // Environmental Health Perspectives. - 1997. - Vol. 105, № 12. - P. 1284 - 1287.

Sulfatonic®

525. Boivin, G. Fluoride salts and bone disease / G. Boivin, P.J. Meunier // Abstr. Int. Soc. Trace Elem. Res. Hum (ISTERN): 5th Int. Conf. Lyon. - Sept. 26-30 - 1998.-Vol. 11, №4.-P. 346.

526. Bolla, K.I. Comparison of neurobehavioral function in workers exposed to solvens / K.I. Bolla, B.S. Schwartz, W. Stewart, Jo E. Rignani // Amer. J. Ind. Med. - 1995. - Vol. 27, № 2. - P. 231 - 246.

527. Bonde, J.P. Sex hormones and semen quality in welders exposed to hexavalent chromium / J.P. Bonde, E. Ernst // Hum. and Exp. Toxicol. - 1992. -Vol. 11, №4.-P. 259-263.

528. Bonilla, E. Intoxcacion cronica con manganeso. Avences recients revision /E. Bonilla // Invest, clin. - 1986. - Vol. 27, № 1. - P. 49 - 64.

529. Borel, Janet S. Chromium / Janet S. Borel, Richard A. Anderson / Biochem. Essent. Ultratrace Elem. - New-York, London. - 1984. - P. 175 - 199.

530. Börjesson, J. Lead in fingerbone: A tool for retrospective exposure assessment / J. Börjesson, S. Mattison, U. Strömberg, L. Gerhardsson // Arch. Environ. Health. - 1997. - Vol. 52, № 2. - P. 104 -112.

531. Bowers, T.S. Assessing the relationship btween environmental lead concentrations and adult blood lead levels /T.S. Bowers, B.D. Beck, H.S. Karam //Risk Anal. - 1994. - Vol. 14, № 2. - P. 183 - 189.

532. Bruening, R. Dietary calcium intakes of urban children at risk of lead poisoning / R. Bruening, F.W. Kemp, N. Simone // Environ. Health Persp. - 1999. - Vol. 107, № 6. - P. 431 - 436.

533. Bräunlich, H. Nephrotoxicity of Chromate in rats with impaired kidney function / H. Bräunlich, H. Sprorr, D. Appenroth // Trace Elem. Med. - 1992. -Vol.9, № 3. - P. 130- 135.

534. Burns, V. M. Mineralogy of chromium / V.M. Burns, K.G. Burns // Gochim et cosmochim Acta. - 1975. - Vol. 39, № 6 - 7. - P. 698 - 707.

535. Burrows, D. The dichromate problem / D. Burrows // Int. J. Dermatol. - 1984. - Vol.23, №4.-P. 215 -220.

Sulfatonic®

536. Calderón-Salinas, J. V. Effect of lead on the calcium transport in human erythrocyte / J.V. Calderón-Salinas, M.A. Quintanar-Escorza, C.E. Hemandez-Luna // Hum. and Exp. Toxicol. - 1999. - Vol. 18, № 3. - P. 146 153.
537. Casteel, S. W. Lead disposition in maternal and fetal swine tissues / S.W. Casteel, W.D. Brown, R.P. Cowart, J.R. Turk // ICP Inf. Newslett - 1998. - Vol. 23, № 12.-P. 910.
538. Cardozo, J. The neuropathology of experimental chronic manganese poisoning in rats / J. Cardozo, E. Bonilla // Invest, clin. - 1985. - Vol. 26, № 2.-P. 117-127.
539. Castranova, V. Toxicity of metallic ions in the lung: effects on alveolar macrophages and alveolar type 11 cells / V. Castranova, L. Bowman, J. Wright //J. Toxicol, and Environ. Health. -1984.- Vol.13, № 4-6.-P.845 - 856.
540. Chalevelakis, G. S-Aminolaevulinic acid dehydratase as an index of lead toxicity. Time for a reappraisal? / G. Chalevelakis, H. Bouronikou, A.G. Yaloyris // Eur. Clin. Invest. - 1995. - Vol. 25, № 1. - P. 53 - 58.
541. Chandra, S. Combined effect of metals on biogenic amines and their distribution in the brain of mice / S. Chandra, Z. Shukla // Arch. Environ. Contam. and Toxicol. - 1980. - Vol. 9, № 1. - P. 79 - 85.
542. Charbonneau, S. M. Arsenic excretion by monkeys doseded with Aarsenic - containing besh or with inorganic arsenic / S.M. Charbonneau, K. Spencer, F. Bryce, E. Sauti //Bull. Environ. Contam. Toxicol.-1978.-Vol.20.-P. 470 - 477.
543. Chlubek, D. Znaczenie wptywu wielkosci dawki fluoru na aktywnosc enzymów w badaniah in vivo oraz in vitro / D. Chlubek, M. Zygmunt // Bromatol. i chem. toksycol. - 1989. - Vol. 22, № 3 - 4. - S. 235 - 245.
544. Choudhury, A.R. Dietary galic extract in modifying clastogenic effects of inorganic arsenic in mice: Two-generation stadies / A.R. Choudhury, T. Das, A. Sharma, G. Talukder // Mut. Res. Environ. Mutagen and Relat. Sufj. - 1996. - Vol. 359, № 3. - P. 165 - 170.
545. Christensen, M.M. Cytotoxic effects of hexavalent chromium in cultured murine macrophages / M.M. Christensen, E. Ernst, S. Ellermann-Eriksen // Arch. Toxicol. - 1992. - Vol. 66, № 5. - P. 347 - 353.

Sulfatonic®

546. Chmielnicka, J. The influence of toxic metals on the erythropoiesis and iron metabolism / J. Chmielnicka, M. Nasiadek // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1998.- Vol. 11, №4.-P. 353 -354.
547. Ciaccio, M. Aminoacidi come fonte di energia / M. Ciaccio, A. Militello, A. Bono // Acta med. mediterr. - 1997. - Vol. 13, № 1. - P. 35 - 39.
548. Cole, J. F. Lead and Health / J.F. Cole, R.A. Volpe, C J. Boreiko // Pb 93: Ed. Prac. 11th Int. Lead Conf., Venice, 24-27 May, 1993. - London, 1993.- P.2 - 13.
549. Coogan, T.P. Distribution of chromium within cells of the blood / T.P. Coogan, K.S. Squibb, J. Motz // Toxicol, and Appl. Pharmacol. - 1991. - Vol. 108, № 1.-P. 157- 166.
550. Cordeiro, R. Distubios neurologicos em trabalhadores com baxios niveis de chumbo no sangue I Neuropatia periferica / R. Cordeiro, F.E.C. Lima, P.E.T. Salgado // Rev. saudepubl. - 1996. - Vol. 30, № 3. - P. 248 - 255.
551. Correa, M. Effects of chronic lead administration of ethanol - induced behaviors and brain catalase activity / M. Correa, M. Miguel, C. Sanchis- Segura, C.M.G. Aragen //Alcohol and Alcohol.-1997.- Vol. 32, № 3. - P. 392.
552. Cullen, W. R. Arsenic Speciation in the Environment / W.R. Cullen, K.G. Reimer // Chem. Rev. - 1989. - Vol. 89, № 4. - P. 713 - 764.
553. Coldea, V. Aprecierea expunerii profesionale la fluor in industria a fluxului de sudura / V. Coldea, A. Ossian, R. Yakab, Y. Craciunas // Rev. Rom. med. mun. - 1991. - Vol. 41, № 1. - P. 57 - 61.
554. De Flora, S. Prominent role of Dt-diaphorase as a celluar mechanism redusing chromium (YI) and reverting its mutagenicity / S. De Flora, A. Morelli, C. Basso // Cancer Res. - 1985. - Vol. 45, №6. - P.3188 - 3196.
555. De Flora, S. Metabolie reduction of chromium, as related to its carcinogenic properties / S. De Flora, D. Serra, A. Camoirano, P. Zanacchi // Biol. Trace Elem. Res. - 1989. - № 21. - P.179 - 187.
556. De Vries, C. Acute toxicity of lead particulates on pulmonary alveolar macrophages. Ultrastructural and microanalytical studies / C. De Vries, P. Ingram, S. Walcer // Lab. Invest. - 1983. - Vol .48, №1. - P.35 - 44.

Sulfatonic®

557. Develay, P. Utilisation dun gel an gluconate de calcium dans le traitement des brulures cutonies par l'acide fluorhydrique./ P. Develay, R. Leverge, J.P. Gurtes // J. pharm. Clin. - 1983. - Vol. 2, № 2. P. 115 - 122.
558. Delville, I. Early lead exposure alters social the International Society for Research on Agression /1. Delville, // Agress. Behav. - 1995. - Vol. 25, №1. - P. 7 - 8.
559. Develze, L. Le plomb: Intoxication chez l'homme / L. Develze // Cah. techn. biol. - 1995. - Vol. 10, № 38. - P.29 - 37.
560. Dey, S. Treatment of lead toxicity in calves / S. Dey, D. Swarup, M.V. Kalicharan // Vet. and Hum. Toxicol. - 1995. - Vol. 37, №3. - P.230 - 232.
561. Dominok, B. Untersuchungen zur Fluoridbelastung im Bezirk Cottbus und ihre Wirunq auf die Beölkerung / B. Dominok, G.W. Dominok, D. Schwarz // Gesundheit und Umwelt Umwelthygiene. - 1987. - Vol.3. - S.29 - 61.
562. Ellman, G. Definition of SH-groups of a blood plasma with the help of a chemical agent of Elman / G. Ellman, H. Sysko // Anal. Biochem. - 1979. - Vol.93, №1.- P.98- 102.
563. Elsaiz, J. Subcellular effects of fluoride / J. Elsaiz, K. Khelfat // Fluoride. - 1988- Vol.21, №2.- P.93 -99.
564. Enterline, P.E. Original Contributions. Exposure to arsenics and respiratory cancer a reanalysis / P.E. Enterline, G.M. Henderson, G.M. Marsh // Amer. J. of Epidem. - 1987. - Vol. 125. - P.929 - 938.
565. Enterline, P.E. Mortality among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter / P.E. Enterline, G.M. Marsh // Arsenic: Ind. Biomed. Environ. Perspect. Proc. Arsenic Symp. Gaithersburg. - New York. - 1983.-P.226-244.
566. Ernst, E. Sex for ones and epididymal sperm parameters in rats following sub-chronic treatment with flexavalent chromium / E. Ernst, J.P. Bonde // Hum. and Exp.Toxicol. - 1992. - Vol. 11, №4. - P. 225 - 258.
567. Eybl, V. Influence of the pretreatment with Zn^{2+} and Cr^{3+} on the toxic effecys of cadmium and indium / V. Eybl, D. Kotyzova, D. Caisova D. // S. Spurerelem. - Symp., Jena, 14-17 Juli, 1986,-Trace Elem. Jena. - P. 569 - 575.

Sulfatonic®

568. Ferrante, E. Documents of International meetings and activities European community research seminar on trace metals: Exposure and Health Effects / E. Ferrante, A. Berlin // Inst. Arch. Occup. Environ. Health. - 1979. - № 43. - P. 151 - 157.
569. Faradellone P. Apports alimentaires recommandés en calcium et en vitamine D / P. Faradellone //Rev. rhum. Ed. Fr. - 1999 - Vol. 66, № 11. - P. 229 - 232.
570. Flora, G. J. S. Therapeutic efficacy of combined meso 2,3-dimercaptosuccinic acid and intoxication in rats / G.J.S. Flora, P.K. Seth, A.O. Prakash // Hum. and Exp. Toxicol. - 1995. - Vol. 14, № 5. - P. 410 - 413.
571. Flower, B. A. Compartment binding of Pb in rat kidney mitochondri / B.A. Flower, J.A. Taylor, A. Oskarsson //Fed. Proc.-1981. - Vol. 40. - P. 828 - 830.
572. France, M. A. Home condition and lead levels: a case study from the homes of pre-schoolers in Mt. Pleasant, Michigan / M.A. France, V. Pan, J.H. Hanko, B. Makiniaa // J. Environ. Sci. And Health. - 1994. - Vol. 29, № 9. - P. 1879- 1886.
573. Frost, F. Lung Cancer among Women Residing Close to an Arsenic Emitting Copper Smelter / F. Frost, L. Harter, R. Royce // Arch. Environ. Health. - 1987. - Vol. 42, № 2. - P. 148 - 152.
574. Fu, H. Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: A meta-analysis of published data / H. Fu, P.Boffetta // Energ. Sante: serv. etud. med. - 1995. - Vol. 6, № 3. - P. 463.
575. Gamblin, G.Ch. L. In vivo measurements of bone lead content in residents of Southern Ontario / G.Ch. L. Gamblin, D. Muir // Appl. Radiat. and Isotop. - 1994. - Vol. 45, № 10. - P. 1035 - 1038.
576. Gao, M. Assessment of cytotoxicity and Unscheduled DNA Synthesis in Rat Hepatocytes Induced by Soluble Chromium Compounds in vitro / M. Gao, S.P. Binks, J. K. Chipman, L.S. Lew // Hum. and Exp. Toxicol. - 1992. - Vol. 11,№5.-P. 408-409.
577. Garcia-Vargas, G. G. Urinary porphyrins and heme biosynthetic enzyme activities measured by HPLC in arsenic toxicity / G.G. Garcia-Vargas, A. Hernanez-Zavala //Biomed.Chromatogr. - 1996. - Vol. 10, № 6. - P. 278- 284.

Sulfatonic®

578. Ganglhoffer, J. Chromium: Metals and Their Compounds / J. Ganglhoffer, V. Bianchi // Environ. Occurrence : Analysis and Biol. Relevance. - Weinheim, 1991.-P. 853 - 878.
579. Garriott, M.L. The in vivo micronucleus test: Integration with a 14-day study. Mutat. Res / M.L. Garriott, J.D.Brummy, D.E. F. Kindig // Genet. Toxicol Test. - 1995. - Vol. 342, № 1 - 2. - P. 71 - 76.
580. Gerdrzejuk, Diana. Toksykologia fluorie / Diana Gerdrzejuk, Andrej Milewiez. // Bromatol. i chem. toksykol. -1996. - Vol. 29, № 3. - P. 205- 211.
581. Ghezzi, P. Kinetics of monosodium glutamate in human volunteers under different experimental conditions / P. Ghezzi, M. Bianchi, L. Gianera, M. Salmona // Food and Chem. Toxicol. - 1985. - Vol. 23, № 11. - P. 975 - 978.
582. Girard, J. P. Intermédiaires cellulaires de la toxicité et rôle du calcium / J.P. Girard // Oceanis. - 1994. - Vol. 20, № 3. - P. 47 - 53.
583. Gojer, R. A. Résultats de la recherche sur le plomb: Exposition prenatale et conséquences neurologiques / R. A Gojer // Energ. santé. Serv. etud. med. - 1997. - Vol. 8, № 2. - P. 261 - 262.
584. Goldman, L. R. Agents chimiques et environnement de l'enfant: Ce que nous ignorons des risques / L. R. Goldman // Energ. - santé. - 1998. - Vol. 9, № 4. - P. 535 - 536.
585. Gonzalez-Riola, J. Effect of lead on bone and cartilage in sexually mature rats: A morphometric and histomorphometry study / J. Gonzalez-Riola, E.R. Hernandez, A. Escribano //Environ. Res. - 1997. - Vol. 74, № 1. - P. 91 - 93.
586. Goyer, R. A. Metal Toxicology / R.A. Goyer, C.D. Klaussen, M.P. Waalkes / Acad. Press: San Diego, New York. - 525 p.
587. Grabowska, M. The effect of lead on lactate formation, ATP level and membrane ATPase activities in human erythrocytes in vitro / M. Grabowska, M. Guminska M. // Int. J. Occup. Med. and Environ. Health. - 1996. - Vol. 9, № 3. - P. 265-274.
588. Granovsky, E. J. Accumulation of heavy metals in the biological materials of an organism and the level of health of the population of Eastern Kazakhstan / E.J.

Sulfatonic®

Granovsky, B.A. Kembaco // Technol. Civiliz. Impakt Environ.: Situat. Post-Sov. Area: Int. Sump., Karlsruhe, 22 - 26 Apr., 1996.. Abstr. - Karlsruhe, - 1996.-P. 43.

589. Gruber, H. Osteopenia noticed by long-term, low- and high-level exposure of the adult rat to lead / H. Gruber, H.C. Gonick, F. Khalil-Manesh // Miner, and Electrolyte - 1997. - Vol. 23, № 2. - P. 65 - 73.
590. Gueron, S. Interactions of DNA with divalent metal ions / S. Gueron // Biopolymers. - 1982. - Vol. 21, № 5. - P. 873 - 883.
591. Guha, Mazumder D. N. Environmental pollution and chronic arsenicosis in South Calcutta / M. D. N.Guha, D. J. Gupta., A. K. Chakraborty, A. Chatterjee // Bull. World Health Organ. - 1992. - Vol.70, № 4. - P. 481 - 485.
592. Gueron, M. Significance and mechanisms of divalent ion binding to transfer RNA / M. Gueron // Biophys. J. - 1982. - Vol. 38, № 3. - P. 231 - 236.
593. Guminska, M. Biochemical changes in the blood of humans chronically exposed to fluorides / M. Guminska, J. Sterkowicz // Acta. med. pol. - 1975. - Vol. 16, №3.-P. 215 -224.
594. Hadjieva, Vordanka/ Criteres pour le diagnostic des lesions des personnes en contact professionnel avec l'arsenic / Vordanka Hadjieva, N. Bing // Arch. Union, med. Balkan. - 1988 (1989). - Vol. 26, № 5 - 6. - P. 185.
595. Halacheva, Z. Changes in the activity of succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase in experimental manganese poisoning / Z. Halacheva, V. Boyadljev // Scripta sei med. - 1975. - Vol. 12, № 1. - p. 164 - 171.
596. Hallen, LP. Lead and cadmium levels in human milk and blood / LP. Hallen, L. Jorhem, B.J. Lagerkvist // Sei. Total Environ. -1995 -Vol. 166, № 1-3.- P. 149-155.
597. Hammond, P. Metal ion toxicity in men and animals / P. Hammond, E. Roulkes // Mol. and Cell. Biol. - 1986. - Vol. 120, № 2. - P. 157 - 200.
598. Hering, J. G. Arsenic et eau potable: Limites ä l'etablissment de niveaux de risque raisonnables / J. G. Hering // Energ. sante: Serv. etud. med. - 1996. - Vol. 7, № 3. - P. 423.

Sulfatonic®

599. Hindmarsh, J. Arsenic, its clinical and environmental significance.: Abstr. Int. Soc. Trace Elem. Res. / J. Hindmarsh, J. Thomas // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1998.-Vol. 11, №4.-P. 386-387.
600. Hughes, J. P. Evaluation and Synthesis of health effects of communities surrounding arsenic producing industries / J.P. Hughes, L. Polissar // International J. of Epidemiology. - 1988. - № 17. - P. 407 - 413.
601. Hohenegger, M. Metabolism of free fatty acids (FA) and triacylglycerol (TG) in acute and subacute fluoride intoxication of the rat / M. Hohenegger, J. Nubec, H. Echsel // Arch. Toxicol. - 1986. - Vol. 59. - P. 285 - 289.
602. Holmes, Susan E. Blood lead levels in a continuity clinic population / Susan E. Holmes, Yan E. Drutz, Gregory Y. Buffone, Teresa Duryea Rice // J. Toxicol. Clin. Toxicol. - 1997. - Vol. 35, № 2. - P. 184 - 186.
603. Hubner, K. Untersuchungen der zititoxischen Wirkungen verschiedener Grubenstaube des Kühr - und Saarreviersan menschlichen makrophagen in vitro /K. Hubner, N.H. Seemayer //Umwelthygiene.-1989/90.- Vol.22.-S. 291.
604. Hughes, J. P. Evaluation and Synthesis of health effects of communities surrounding arsenic producing industries / J.P. Hughes, L. Polissar // International J. of Epidemiology. - 1988. - № 17. - P. 407 - 413.
605. Hughes, J. P. Evaluation and synthesys of Health Effects Studies of Communuties Surrounding Arsenic Producing Industries / J. P. Hughes, Z. Polissar, G. Belle // International J. of Epidemiology. - 1988. - Vol. 17, № 2. - P. 407-413.
606. Hughes, K. Speciation in health risk assessments of metals: Evaluation of effects associated with forms present in the environment / K. Hughes, M.E. Muk, R. Newhook, P.K. Chan // Energ. sante serv. etuol. med.-1986.-Vol. 7, № 3.-P.424 - 425.
607. Hunaiti, A. Lead concentration and the level of glutathione, glutathione S-transferase, reductase and peroxidase in the blood of some occupational workers from Irbid city Jordan / A. Hunaiti, M. Soud, A. Khalil // Sci. Total. Environ. - 1995. - Vol. 170, № 1-2. - C. 95 - 100.

Sulfatonic®

608. Hussein, A. A. Subacute toxicity of chromium compounds in rats / A. Hussein, Z. Nabil, El-Yhohary A., El-Deib. // Biomed. Lett. - 1997.- Vol. 22, № 56.- P. 53 - 66.
609. Holland, R.J. Cytotoxicity of fluoride / R.J. Holland // Acta ocloutol. scand. - 1980.-Vol. 38, №2.-P. 63 -79.
610. Hwang, Jaw-Huei. Urinary arsenic excretion as a biomarker of arsenic exposure in children / Jaw-Huei Hwang, R.L. Bornscheir, J. Grote // Arch. Environ. Health. - 1997. - Vol. 52, № 2. - P. 139 - 147.
611. Iablonska, L. Differences in action of lead on uptake and release of GAB A, dopamine, histamine and histioline in rat brain synaptosomes / L. Iablonska, Urazula Rafalowska // Actaneurobiol. Exp. - 1992. - Vol. 32, № 3. - P. 148.
612. IARK Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Same Metals and Metallic Compounds. - Lion, 1980. - Vol. 23. - P. 39 - 142.
613. Igarashi, K. Effect of oral administration of NaFeEDTA on the biodistribution of trace elements / K. Igarashi, Y. Nakanishi, R. Hirunuma . - RIKEN, Accel. Progr. Rept. - 1999. - Vol. 33. - C. 121.
614. Inorganic Lead:Environmental Health Criteria 165. - Geneva: WHO, 1995.300 p.
615. Iusl, I. Direct determination of fluoride in human urine fluorideelectrode /1. Iusl // Clin. Chem. Acta. - 1970. - Vol. 27. - P. 216 - 228.
616. Jagetia, G. C. Effect of various concentrations of lead nitrate on the induction of micronuclei in mouse bone marrow / G.C. Jagetia, R. Aruna // Mutat. Res. - 1998. - Vol. 415, № 1-2. - P. 131 - 137.
617. Jarup, L. Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: A dose - response study / L. Jarup, G. Persha-gen, S. Wall // Amer. J. Ind. Med. - 1989.-Vol. 15, № 1.-P.31 -41.
618. Jeffrey, S. L. Pharmacokinetics of lead in cattle / S.L. Jeffrey, S.M. Whitaker, D.C. Borger, L.B. Willett // Spec. Circ. : Ohio State Univ. Ohio Agr. Res. and Dev. Cent. - 1996. - № 156. - P. 93 - 98.
619. Jensen, G.E. Occupational arsenic exposure and glycosylated haemoglobin /

Sulfatonic®

G. E. Jensen, M.L. Hansen // Analyst. - 1998. - Vol. 123, № 1. - P. 77 - 80.

620. Kabata-Pendias, A. Trace elements in soils and plants / A. Kabata-Pendias, H. Pendias / CRC Press: Snc. Boca Ration - Florida, 1986. - P. 439.

621. Kaji, T. Interaction between cadmium and copper on ossification of embrjonic chick bone in tissue culture / T. Kaji, M. Takata, T. Miyahara // Toxicol. Lett. - 1991. - Vol. 55, № 3. - P. 255 - 262.

622. Katsnelson, B. A. Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis / B.A. Katsnelson, E.V. Polzic, K.I. Morosowa , L.I. Privalowa // Environ. Health Perspect. - 1989. - Vol. 82. - P. 311 - 321.

623. Katsnelson, B. A. Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis / B.A. Katsnelson, E.V. Polzik, L.I. Privalova // Environ. Health Perspect. - 1986.-Vol. 68. - P. 311 - 321.

624. Kaur, G. The distribution of ^{54}Mn in lead pretreated rats / G. Kaur, S. Hasan, R. Scrivastave // Ind. Hlth. - 1984. - Vol. 22, № 1. - P. 49 - 52.

625. Kedryna, T. Effect of environmental fluorides on key biochemical processes in humans / T. Kedryna, M. B. Stachurska, J. Ignacak // Folia med. cracr. - 1993. - Vol. 34, № 1 - 4. - P. 49 - 57.

626. Keen, C. Manganese/ C. Keen, B. Lonnerdal, L. Hurley //Biochem. Essent. Ultratrace Elem. New-York: London. - 1984. - P. 89 - 132.

627. Kerper, L. E. Cellular uptake of lead is activated by depletion of intracelluar calcium stores / L.E. Kerper, P.M. Hinkle // J. Biol. Chem. - 1997. - Vol. 171, № 13.-P. 8346- 8352.

628. Khalil-Manesh, Farhad. Experimental model of lead nephropathy II: Effect of removal from lead exposure and chelation treatment with dimercaptosuccinic acid (DMSA) / F. Khalil-Manesh, H.C. Gonick, A.Cohen, E. Bergamashi // Environ. Res. - 1992. - Vol. 58, № 1. - P. 35 - 54.

629. Krechniak, J. Fluorides in drinking water and hair / J. Krechniak // Fluoride. - 1975.-Vol. 8, № 1.-P. 38-41.

Sulfatonic®

630. Kristensson, K. Effects of manganese chlorid on the rat developing nervous system / K. Kristensson, H. Eriksson, J. Plantin // Acta pharmacol. et toxicol. - 1986. - Vol. 59, № 5. - P. 345 - 348.
631. Kulonen, E. Febroblast RNA and macrophage proteins (including the fibrjoenic factor) in experimental silicosis / E. Kulonen, M. Aalto, S. Aho // Environ. Health. Perspect. - 1983. - Vol. 51. - P. 119 - 124.
632. Laborda, R. Nephrotoxic and hepatotoxic effects of chromium compounds in rats / R. Laborda, J. Diaz-Mayans, A. Nunez // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. - 1986. - Vol. 36, № 3. - p. 332 - 336.
633. Langard, S. Chromium : Handbook on the toxicology of metals / S. Langard, D.L. Tsalev. - Amsterdam.: Elsevier Biomedical Press, 1979. - Vol. 1. - P. 383 -397.
634. Larsen M.J. Effects of fluoride, calcium, and phosphate administraton on mineralisation in rats / M.J. Larsen, O. Fejerskov, S. J. Jensen // Calcified Tissue Int. - 1980. - Vol. 31, № 3. - P. 225 - 230.
635. Lazzarini, A. Effects of chromium (VI) and chromium (III) on energe and oxygen consumption in rat thymocytes / A. Lazzarini, S. Luciani, M. Beltrame // Chem. Biol. Interact. - 1985. - Vol. 53, № 3. - P. 273 - 281.
636. Leopardi, P. In vivo studies on chemically induced anepoidy in mouse somatic and germinal cells / P. Leopardi, A. Zijno, B. Bassani, F. Pacchierotti // Mutât. Res. - 1993. - Vol. 287, № 1. - P. 119 - 130.
637. Lerman, S. A. Arsenic uptake and metabolism by liver cells, independent on arsenic oxidation state / S.A. Lerman, Y.W. Clarkson, R.J. Gerson // Chem. Biol. Interact. - 1983. - Vol. 45, № 3. - P. 401 - 406.
638. Levi, S. Exposure to fluoride in the chemical industry / S. Levi, L. Zilberman, A. Frumin, M. Frydman // Amer. J. Ind. Med. - 1986. - Vol. 9, № 2. - P. 158.
639. Le waiter, Y. On the metabolism of hexavalent chromium compounds in man / Y. Lewalter, L. Miksche / Int. Symp. Trace Elem. Health and Disease: Joint NTES-COMTOX Meet, Espoo, 5 - 8 June, 1990. - Helsinki, 1990. - P. 32.

Sulfatonic®

640. Lindgren, A. Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamsters administered 74 AS-arsenite or arsenate / A. Lindgren, M. Vahter, L. Dencker // Acta pharmacol.(Kbh.).- 1982. - Vol. 51. - P. 253 - 265.
641. Lingaro, R. A. Biochemistry of arsenic recent developments: Arsenic / R.A. Lingaro, N.R. Bottino // Ind. Biomed. Environ. Perspect. Proc. Arsenic. Symp. Caitherburg Md, 4 - 6, Nov. - New-Yorke, 1983. - P. 327 - 346.
642. Liteplo, R. G. Inorganic fluoride: Evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada / R.G. Liteplo, M.E. Meek, R. Gomes, S. Savard // Environ. Sci. and Health. - 1994. - Vol. 12. - P. 327 - 344.
643. Loghan-Adham, M. Effect renaus de l'exposition envirounementale et professionnelle au promb / M. Loghan-Adham // Energ. - santé. - 1998. - Vol. 9, № 2. - P. 205 - 206.
644. Ma, T. H. Synergistic and antagonistic effects in genotoxicity of chemicals commonly found in hazardous waste sites / T.H. Ma, S.S. Sandhu, V. Peng, T. Chen // Mutat Res. - 1992. - Vol. 270, № 1. - P. 71 - 77.
645. Machoy, Z. Wplyw zwiazkow fluoru na lancuch oddechowy / Z. Machoy// Bromatol. i chem. tosykol. - 1981. - Vol. 14, № 1. - 101 - 105.
646. Machoy, Z. Biochemiczne mechanizmy dziataiia zwiazkow fluoru / Z. Machoy // Folia med. crocov. - 1987. - Vol. 28, № 1 - 2. P. 61 - 81.
647. Machoy, Z. Effects of environment upon fluoride content in nails of children / Z. Machoy // Fluoride. - 1989. - Vol. 22, № 4. - C. 169 - 173.
648. Macrina, M. Presencia de fluoruros en el medio ambiente principales fuentes de aporte al hombre / M. Macrina, M. Deldago // Circ. farm. - 1991. - Vol. 310, № 49. - P. 117-130.
649. Mancuso, T.F. Chromium as an industrial carcinogen: Part I / T.F Mancuso // Amer. J. Ind. Med. - 1997. - Vol. 31, № 2. - P. 129 - 139.
650. Mancuso, T.F. Chromium as an industrial carcinogen: Part II / T.F Mancuso // Amer. J. Ind. Med. - 1997. - Vol. 31, № 2. - P. 140 - 147.

Sulfatonic®

651. Marafante, E. Solubility, retention and metabolism of intratracheally and orally administered inorganic arsenic compounds in the hamster / E. Marafante, M. Vahter // Environ. Res. - 1987. - Vol. 42, № 1. - P. 72 - 82.
652. Maravelias, C. Lead exposure of the child population in Greece / C Maravelias, S. Athanaselis, L. Poulos // Sci. Total. Environ. - 1994. - Vol. 158, № 1 -3.-P. 79-83.
653. Marcus, W. P. Toxicity of lead a low dose / W.P. Marcus // Toxicol. - 1986. - Vol. 6, № 1. - P. 48.
654. Marcus, S. Plasma lead response to oral chelation with suecimer / S. Marcus, T. Jennis, R. Shin // J. Toxicol. Clin. Toxicol. - 1995. - Vol. 33, № 5. - P. 538.
655. Mc. Dorman, E. W. Micronucleus analysis in mice chronically exposed to arsenic in drinking Water / Mc. E. W. Dorman, B.W. Collins., T. Moore // Environ, and Mol. Mutagenes. - 1998. - Vol. 31, № 29. - P. 39.
656. Me Neill, F. E. Geriatric bone lead metabolism in a female nonhuman primate population / F. E. Me Neill, N.K. Laughlin, A.C. Todd // Environ. Res. - 1997. - Vol. 72, №2. - P. 131 -139.
657. Meel-Maan, W.V. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and Vascular diseases / W.V Meel- Maan, Kuo Tsung-Li, V-Han Hwang, C.-Yen Chen. // American J. Epidemiology. - 1989. - Vol. 130, № 6. - P. 1123 - 1132.
658. Meister, A. Glutathione / A. Meister, M.E. Andersen // Annu. Rev. Biochem. - 1983.-Vol. 52.-P. 711 -760.
659. Mergler, D. Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: An uptate / D. Mergler, M. Baldwin // Environ. Res.- 1997.- Vol. 73, № 1-2.- P. 92 - 100.
660. Metals and their compounds: Environ.occurence // Analysis and Biol. Belevance. - 1991. - P. 853 - 870.
661. Mickovic-Kraus, S. Individual variation in response to lead exposure: A dilemma for the occupational health physician / S. Mickovic-Kraus, N. Restek-Samarzeja, M. Samarzija // J. Ind. Med. - 1997. - Vol. 31, № 5. - P. 631 - 635.

Sulfatonic®

662. Millstone, E. Lead toxicity and public health policy / E. Millstone, J. Russell // J. Roy. Soc. Health. - 1995. - Vol.115, № 6. - P. 347 - 350.

663. Mobley, H.L.T. Energetics of plasmid-mediated arsenate resistance in Escherichia Coli /H. L. T.Mobley //Proc. nat. Acad. Sci.-1982.-Vol.79.- P.6119 - 6122.

664. Muckter, H. Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote? / H. Muckter, B. Liebl, F.-X Reichl // Hum. and Exp. Toxicol. - 1997. - Vol. 16, № 8. - P. 460 - 465.

665. Murata, K. Autonomic and central nervous system effects of lead in female glass workers in China / K. Murata, Sh. Araki, K. Yokoyama, K. Nomiyama // Amer. J. Ind. Med. - 1995. - Vol. 28, № 2. - P. 233 - 244.

666. Naarala, J. Lead amplifiers glutamate-induced production of reactive oxygen metabolites and depletion of cellular glutathione / J. Naarala, J. Loikkanen, M. Tuomala // Hum. and Exp. Toxicol. - 1994. - Vol 13, № 11. - P. 792.

667. Neiboer, E. Essential, toxic and therapeutic functions of metals / E. Neiboer, W. Sauford // Review of Biochemistry and Toxicology. - New-York- Springer, 1985. - P. 205 - 245.

668. Nikolova, P. Biological prophylaxis of occupational exposure to lead /P. Nikolova, B.Kavaldzhieva, P.Chankova // Ser.Sci.med.-1991 .-Vol.28,№ 1 .-P. 133-134.

669. Niewelenki, J. Pixe analysis of human placenta from regions of different pollution-toxic and essential elements: 6th Int. Irace Elem. Symp / J. Niewelenki, Z. Lamorska. - Leipzig, 1989. - Vol. 3. - P. 1003 - 1004.

670. Norberg. G. Factors influencing metabolism and toxicology of metals / G. Norberg, Ed. L. Friberg. - Elsevier, 1979. - P. 275 - 281.

671. Nordenson, I. Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic / I. Nordenson, A. Sweins, L. Beckman // Scandinavian J. of Work, Envir. and Hlth. - 1981. - Vol. 7, № 4. -P. 277-281.

672. Nowak-Wegrzyn, A. Wplyn dowiu na rozwoj plodu / A. Nowak-Wegrzyn, J.J. Pietrzyk // Przx. lek. - 1996. - Vol. 53, № 10. - P. 744 - 749.

Sulfatonic®

673. Nielsen, F.H. Arsenic / F.H. Nielsen, E.O. Uthus /Biochem. Essent Ultratrace Elem. - New-York - London, 1984. - P. 319 - 340.
674. Ochi, T. Glutathione plays different roles in the induction of the cytotoxic effects of inorganic and organic arsenic compounds in cultured BALB /C 373 cells / T. Ochi, T. Kaise, J. Oya-Ohta // Experientio. - 1994. - Vol. 50, № 2. - P. 115-120.
675. Odland, J. O. The rehabilitation of the toxic metal poisoning by the natural enterosorbents / J.O. Odland, Y. Perminowa, V. Klopov // Barents. Newsletter on Occupational Health and Safety. - 1999. - Vol. 2, № 3. - P. 71 - 73.
676. Ofitergelt, J. A. Relation between airborne trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites / J.A. Ofitergelt, H. Roels, J.P. Buchet, M. Boeckx //Brit. J. Ind. Med.-1992.-Vol. 49, № 6. - P.387- 393.
677. Oster, O. Die Pathobiochemie, Diagnose and Therapie der Metale - und Metalloidin toxikation - Teil 3. Die Anservergiftung. Die Thalliumvergiftung /0. Oster, W. Prellwitz //Antensivmedizin.-1985.- Vol. 22, № 5. -P. 276- 285.
678. Ottisch, M. Serial analysis of mainly fluorine and chlorine in wastle of a municipal incineration plant by thermal and epithermal short-time neutron activation analysis / M. Ottisch // J. Trace and Microprobe Techn. - 1996. - Vol. 14, № 1.-P. 265 - 273.
679. Paez, D. M. Biochemistry of fluorosis - mehtods for evaluating fluoride in blood serum.: A critical and comparative study / D.M. Paez, L.P. de Bianchi // Fluoride. - 1980. - Vol. 13, № 2. - P. 65 - 70.
680. Pahuja, D.N. Calcium: An insurance cover against chronic diseases / D.N. Pahuja // Barck Newslett.- 1999, Vol. -180. - P. 3 - 4.
681. Perchagen, G. The Carcinogenicity of Arsenic / G. Perchagen // Environ. Health. Perspectives. - 1981. - Vol. 40. - P. 93 - 100.
682. Perschagen, G. Increased arsenic concentration in the bone marrow in chronic renal failure - a contributor to anaemia / G. Perschagen, R. Hast, L.E. Lins, K. Pehrsson // Nephron. - 1982. - Vol. 30. - P. 250 - 252.

Sulfatonic®

683. Pershagen, G. Lung retention and toxicity of some inorganic arsenic compounds / G. Pershagen, B. Lind, N.-E. Bjorklund // Environ. Res. - 1982. - Vol. 29. - P. 425 - 434.
684. Pernis, B. The role of macrophages and immunocytes in the pathogenesis of pulmonary diseases due to mineral dusts / B. Pernis, E. Vigliani // Am. J. Industr. Med. - 1982. - Vol. 3, № 2. - P. 133 - 137.
685. Peterson, R. G. Intoxication arsenicale / R.G. Peterson, B.H. Rumach // Tempo med. - 1980. - Vol. 58. - P. 77 - 78.
686. Petrilli, F. Metabolic reduction of chromium as a threshold mechanism limiting its in vivo activity / F. Petrilli, S. De Flora // Sci. Total Environ. - 1988. - Vol. 71, № 3. - P. 357 - 364.
687. Pietrzyk, J. J. Prenatal exposure to lead and the risk of prematurity and delivery of small for gestational age enfants / J.J. Pietrzyk, A. Nowak, L. Mitkowska, A. Glinska // Prz. lek. - 1995. - Vol. 52, № 5. - P. 168 - 169.
688. Pinto, S. S. Mortality experience of arsenic - exposed workers / S.S. Pinto, V. Hernderson, P.E. Enterline //Arch. Environ. Health.-1978. - Vol. 33. - P. 325.
689. Popper, H. H.Cytotoxity of chromium compounds: Comparison of in vitro and in vivo tests / H.H. Popper, M. Ratschek, E. Grygar // 2nd Eur. Meet. Environ. Hyg., Dusseldorf, May 31 - June 2, 1989: Abstr. - Dusseldorf, 1989. -S. 100.
690. Queiroz, M. L. S. Immunoglobulin in levels and cellular immune function in lead exposed workers / M.L.S. Queiroz, R.C.R. Perlingeiro, C. Bincoletto, M. Almeido // Immunopharmacol. and Immunotoxicol. - 1994. - Vol. 16, № 1. - P. 115-128.
691. Roggi, C. Distribuzione della piombemia in una popalazione generale / C. Roggi, C. Minoia, S. Silva // Med. prev. comunita. - 1995. - Vol. 7, № 5. - P. 359- 367.
692. Roels, H. Renal function and hyperfiltration capacity in lead smelter workers with high bone lead / H. Roels, R. Lauwerys, J. Konings // Occup. and Environ. Med. - 1994. - Vol. 51, № 8. - C. 505 - 512.
693. Rosenman, K. D. High-risk notification of cromate and biochromate production workers / K.D. Rosenman, M. Stanbury, A. Lemon // Amer. J. Ind. Med. - 1993. - Vol. 23, № 1. - P. 125 - 134.

Sulfatonic®

694. Ruedas, E. Recherche d'une intoxication saturnique: Dosage du plomb et de la PPZ / E. Ruedas // Techn. et. biol. - 1992. - Vol. 18, № 109. - P. 178 - 182.
695. Rusov, C. A study of copper genotoxicity in the micronuluis test on mice / C. Rusov, R. Zivkovic, L. Jojic-Malicevic // Acta vet. - 1997. - Vol. 47, № 5 - 6. -P. 371 - 375.
696. Sahota, O. Update on calcium and vitamin D metabolism / O. Sahota, D. Hosking // Curr. Orthop. - 1999. - Vol. 13, № 1. - P. 53 - 63.
697. Salovisky, P. Bronchoalveolar lavage fluid in rats treated intratracheally with lead acetate / P. Salovisky, V. Shopova, V. Dancheva // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. - 1994. - Vol. 52, № 6. - P. 912 - 918.
698. Samarzija, R. N. . Lead induced renal impairment hypertension anaemia and immunulogical changes / R.N. Samarzija, R. Turk, Momcilonic // Vet. and Hum. Toxicol. - 1993. - Vol. 35, № 4. - P. 354.
699. Schiller, C. M. Effects of chronic arsenic exposure on pyruvate dehyhdrogenase in rat liver and intestine / C.M. Schiller // Toxicol, and Appl. Pharmacol. - 1997. - Vol. 41, № 1. - P. 204.
700. Sandstrom, B. Manganese absorption and metabolism in man / B. Sandstrom, J. Davidsson, A. Cederlad // Acta pharmacol. et toxicol.-1986.-Vol.59,№ 7,- P.60 - 62.
701. Santra, A.M.A. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals / A.M.A. Santra // J. Toxicol. Clin. Toxicol. - 2000. - Vol. 38, №4.-P. 395 -405.
702. Scheinberg, J., Copper: Metals and Their Compounds Environ: Occurence, Analysis and Biol. Relevance /J.Scheinberg,//Weinheim etc, 1991.-P.893 -908.
703. Schoolmeester, W. L. Arsenic Poisoning / W.L. Schoolmeester, D.R. White // Southern medical Journal. - 1980. - Vol. 73, № 2. - P. 198 - 208.
704. Schousboe, A. Glumanine, glutamate and y-aminobutyrate in the central nervous system: An overview of the biochemistry and pharmacology of glutamatergic and Jaba-ergic neurotransmission / A. Schousboe // Biochem. Soc. Trans. - 1987. - Vol.15, № 2. - P. 205. - 208.

Sulfatonic®

705. Schumann, K. Interaktionen zwischen Eisen and Blei / K. Schumann, B. Elsenhans // Vitamin Spur. - 1995. - Vol.10, № 2. - S. 63 - 69.
706. Schwartz, J. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis and search for a threshold / J. Schwartz //Serv. etud. med.-1995.-Vol.6, № 1 .-P.45.
707. Shukla, G. S. Effect on manganese on carbohydrat e metabolism and mitochondrial enzymes in rats / G.S. Shukla, S.V. Chandra //Acta pharmacol. et. toxicol. - 1982. - Vol. 51, № 3. - P. 209 - 216.
708. Schumann, K. Interaktionen zwischen Eisen und Blei / K. Schumann, B. Elsenhans // Vitamin Spur. - 1995. - Vol. 10, № 2. - P. 63 - 69.
709. Schutz, A. Blood lead in Uruguay an children, and possible sources of exposure / A. Schutz, L. Barregard, Z. Cousillas // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1995.-Vol. 8, №2.-P. 116.
710. Shaski, A. Studies on alterations in brain lipid metabolism following experimental fluorosis / A. Shaski // Fluoride. - 1992. - Vol. 25, № 2. - P. 77 - 84.
711. Shen, Xiao-ming. Childhood lead poisoning in China / Xiao-ming Shen, J.F Rosen, Di Guo // Sci. Total Environ. - 1996. - Vol. 81, № 2. - C. 101 -109.
712. Shneidman, D. Arsenic Exposure Followed by the Development of Dormatofibrosarcoma Protuberance / D. Shneidman, R. Belizaire // Cancer. - 1986.-Vol. 58.-P.1585 - 1587.
713. Shore, R. F. Impact of an environmentally-realistic intake of cadmium on calcium, magnesium, and phosphate metabolism in bank voles, clethrionomys glareolus / R.F. Shore, D.G. Myhill, E.J. Routledge // Arch. Environ. Contam. and Toxicol. - 1995. - Vol. 29, № 2. - P. 180 - 186.
714. Simons, T. Y. Lead-calcium interaction in cellular lead toxicity / T.Y. Simons // Neurotoxicology. - 1993. - Vol. 14, № 2 - 3. - P. 77 - 85.
715. Singh, M. Effect of fluoride on copper, manganese and zink in bone and kidney / M. Singh, K.C. Kanwar // Fluoride. - 1983. - Vol. 16, № 3. - P. 187.
716. Slamenova, Darian. Cytotoxic and genotoxic effects of sodium fluoride on mammalian cells at neutral on acid pH: A summary of published work / Darian

Sulfatonic®

Slamenova, Alena Gabelova, Katarina Ruppova // Pap. 14th Congr. in vitro Toxicol. Scand. Soc. Cell Toxicol, Uppsala, 5 - 8 Sept, 1996. ATLA. - 1997. - Vol. 25, № 3. - P. 341 - 342.

717. Skerfving, S. Lead - biological monitoring of exposure and effects / S. Skerfving, Z. Gerhardsson, A. Schutz // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1998. - Vol. 11, №2-3.-P. 289-301.

718. Sloot, W. N. Manganese neurotoxicity: Selective accumulation and cell death in the basal ganglia following focal administration in rat brain / W.N. Sloot, A.G. Van der Sluijs, J.B.P. Gramsberger // Hum. and Exp. Toxicol. -1993.- Vol. 12, № 1.-P. 78.

719. Soni, M. G. Effects of sodium fluoride on hepatic microsomal mixed function oxidase system in newborn and adult male rats / M.G. Soni, S.S. Pawar // Toxicol. Lett. - 1984. - Vol. 21, № 2. - P. 163 - 166.

720. Standenev, A.M. Is there a role for reactive oxygen species in the mechanism of chromium (VI) carcinogenesis? / A.M. Standenev, K.E. Wetterhahn // Chem. Res. Toxicol. -1991. - Vol. 4, № 6. - P. 616 - 625.

721. Stearns, D. M. Chromium (VI) reduction by ascorfate: role of reactive intermediates in DNA damage in vitro / D.M. Stearns, K.D . Courtney, P.H. Giangrande // Environmental Health Perspective. - 1994. - Vol. 102, № 3. - P. 21-25.

722. Stojkovski, V. Effects of exposure to lead on the blood concentration of essential metals in rat / V. Stojkovski, J. Dimovska, V. Jordanovska // Chimia. - 1997. - Vol. 51, № 7. - P. 542.

723. Strubelt, O. Zur Toxizität der Fluoride / O. Strubelt // Off. gesundheitsw. - 1988. - Vol. 50, № 8 - 9. - P. 465 - 468.

724. Struzynska, L. Acute lead toxicity and energy metabolism in rat brain synaptosomes / L. Struzynska, B. Dabrowska-Bouta, U. Rafalowska // Acta neurobiol. exp. - 1997. - Vol. 57, № 4. - P. 275 - 284.

Sulfatonic®

725. Styblo, M. Mono- and dimethylation of arsenic in rat liver cytosol in vitro / M. Styblo, M. Delnomdedieu, D.J. Thomas // Chem. - Biol. Interact. - 1996. - Vol. 99, № 1 -3.-P. 147- 164.
726. Susa, N. Nihon dzushaki dzassi / N. Susa, Sh.i Ueno, Y. Zurukawa // Jap. J. Vet. Sei. - 1989.-Vol. 51, №6.-P. 1103-1110.
727. Suzuki, M. The Effect of Cooper Salts on Ovulation Especially on Hypothalamic Ovulatory Hormone Releasing Factor Tohoku / M. Suzuki, V. Tanemoto, K. Takahaski. // J. exp. Med. - 1972. - Vol. 108, № 1. - P. 8 - 9.
728. Suresh, J.K. Effect of sodium fluoride - on erythrocyte membrane function with reference to metal ion transport in rabbits / J.K. Suresh, A.K. Susheela // Chemosphere. - 1987. - Vol. 16, № 5. - P. 1087 - 1094.
729. Susheela, A. K. Fluoride ingestion and its correlation with gastrointestinal discomfort / A.K. Susheela, K. Das Japosh, LP. Guptal // Huoriele. - 1992. - Vol. 25, № 1,-P. 5-22.
730. Susheela, A. K. A study of the effect of high concentration of fluoride in the reproductive organs of male rabbits, using light and scanning election microscopy /A.K. Susheela, A. Rumar//Fluoride.-1993.-Vol.26, № 2. - P. 148.
731. Suzuki, V. Induction of micronuclei by sodium fluoride / V. Suzuki, J. Li, H Shimizu // Mutat. Res. Environ. Mutagenes. and Related Subj. - 1991. - Vol. 253, № 3. - C. 278.
732. Suzuki, Y. Distribution of chromicum rats exposed to hexavalent chromium and trivalent chromium aerosols / Y. Suzuki, H. Katsunori, M. Minami // Ind. Hlth. - 1984. - Vol. 22, № 4. - P. 261 - 277.
733. Takeda, A. Manganese uptake into rat brain and its association with neurological disease / A. Takeda, S. Ishiwatari, J. Sawashita, N. Oku // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1998. - Vol. 11, № 4. - P. 486.
734. Takebayashi, T. Evaluation of S-aminolaevulinic acid in blood of workers exposed to lead / T. Takebayashi, K. Omae, K. Hosoda // Brit. J. Ind. Med. - 1993.-Vol. 50, №1.-P. 49- 54.

Sulfatonic®

735. Tanaka, T. Growth inhibitation and cell death induced by fluoride: Abstr. Int / T. Tanaka, T. Sato, A. Oguro, M. Niwa // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1998. - Vol. 4.- P. 488.

736. Tandon, S. K. Influence of L-lysine and zinc administration during exposure to lead or lead-ethanol / S. K. Tandon // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1995. - Vol. 8, № 2. - P. 123.

737. Travacio, M. Oxidative stress induced by chromium (VI) / M. Travacio, J.M. Polo, I. Conte //J. Trace Elem. Exp. Med.-1998.- Vol. 11, № 4. - P. 489- 490.

738. Tolonen, M. Industrial toxicology of maganese / M. Tolonen // Work. Environ. Hlth. - 1972, № 9. - P. 53 - 60.

739. Tong, Sh. von Schirnding Yasmin E. Prapamontol Tippawan: Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions / Sh.Tong von Schirnding Yasmin E. // Bull. World Health Organ. - 2000. - Vol. 78, № 9. - P. 1068- 1077.

740. Trioxide de diarsenic // Cah. notes doc. - Inst. nat. Rech. Secur. - 1989. - № 136.- P. 543 -548.

741. Trivedi, B. Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice / B. Trivedi, D.K. Sexena, R.C. Murthty. // Reprod. Toxicol. - 1989. - Vol. 3, № 4. - P. 275 - 278.

742. Tuormaa, T.E. The adverse effects of lead / T.E. Tuormaa // J. Nutr. Med. - 1994. - Vol. 4, № 4. - P. 449 - 461.

743. Turczynowski, W. Glutamino - rola w ustroju i mozliwosci zastosowania klinicznego / W. Turczynowski, A.M. Szezepnik, J. Garlicki // Prz. lek. - 1998. - Vol. 55, № 12. - P. 659 - 662.

744. Vahter, M. What are the chemical forms of arsenic in urine and what can they tell us about exposure? / M. Vahter // Clin. Chem. - 1994. - Vol. 40, № 5. - P. 679 - 680.

745. Vahter, M. Airbone arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers / M. Vahter, L. Friberg, B. Rahnster // Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. - 1986. - Vol. 57, № 2. - P. 79 - 91.

Sulfatonic®

746. Vaglenov, A. Genotoxicity and radioresistance in electroplating workers exposed to chromium / A. Vaglenov, M. Nosko, R. Gorgieva // Mutat. Res. Genet. Toxicol, and Environ. Mutagen. - 1999. - Vol. 446, № 1. - P. 23 - 34.
747. Vyskocil, A. Effect of prenatal and postnatal exposure to lead on kidney function in male and female rats / A. Vyskocil, M. Cizkova, I. Tejnorova // J. Appl. Toxicol. - 1995. - Vol. 15, № 4. - P. 327 - 328.
748. Wahlberg, J. E. Contact sensitivity to arsenical compounds: Clinical and experimental studies / J.E. Wahlberg, A. Boman // Derm. Beruf Urwelt. - 1986.- Vol. 34, № l.-P. 10-12.
749. Waishe, J. M. Copper: Not too little, not too musch, but just right / J.M. Waishe, // J. Roy. Coll. Physicians. - 1995. - Vol. 29, № 4.. p. 280 - 287.
750. Wallach, S. Clinical and biochemical aspects of chromium deficiency / S. Wallach // J. Amer. Cooll. Nutr. - 1985. - Vol. 4, № 1. - P. 107 - 120.
751. Watanabe, M. Mutagenic effects of combinations of chemical carcinogens and environmental pollutants in mice as shown by the micro nucleus test / M. Watanabe, S. Honda, M. Hayashi, T. Matsuoba // Mutat. Res. - 1982. - Vol. 97, № l.-P. 43 -48.
752. Welch, K., Higgins, Oh M., Burchfiel C. Arsenic Exposure, Smoking and Respiratory Cancer in Copper Smelter Workers // Arch. Environ. Hlth. - 1982. - Vol. 37, № 6. - P. 325. - 335.
753. Weyenmann, M. Alcohol consumption and smoking habits as determinants of blood lead levels in a national population sample from Germany / M. Weyenmann, H. Brenner// Arch. Environ. Health. - 1997. - Vol. 52, № 3. - P. 233 - 239.
754. Wiegand, H. J. Die Chrom bestimmung in Humane rythrozyten / H.J. Wiegand, H. Ottenwalder, H.M. Bolt // Arbutsmedizin. Sozialmedizin. Praventivmedizin. - 1985. - Vol. 20, № 1. - S. 1 - 4.
755. Wennberg, A. Neurotoxic effects of selected metals / A. Wennberg // Scand. J. Work, Environ, and Health. - 1994. - № 20. - P. 65 - 71.

Sulfatonic®

756. Wichmann, N. Arbeitsmedizinische Erfahrungen und TRK-Wert fiir Arsen / N. Wichmann, G. Lehnert //Arbeitsmed. Sozialmed Praventivmed.-1987.-№ 22.-P.8 - 20.

757. Winship, K. A. Toxicity of lead of low a review / K.A. Winship // Adverse Drag. React and Acnte. Poison. Rev. - 1989. - Vol. 8, № 3. - P. 117 - 152.

758. Wugand, Hr J. The reduction of chromium (VI) to chromium (III) by giutatione / H.J. Wugand, H. Ottenwalder, H.M. Boot //Toxicology. - 1984. - Vol. 33, №3-4.-P. 341 -348.

759. Zasekin, D. A. До питания надходженея валеких металл!в в оргашзм тварин. / D. A. Zasekin// BicH. аграр. науки. - 1999. - № 12. - S. 59 - 61.

760. Zhang A. Wei Sheng Yen Chiu. Study on antimutagenic effect of lanthanum carbonate in CA test / A. Zhang, Q. Zhang // UDS-test and MN-test. - 1997. - Sept. - Vol. 26, № 5. - P. 306 - 309.

761. Zonevski, D. Екогенетични аспекта при замърсяване на околната среда с елементите. - арсен, радмит се олово / D. Zonevski // Хиг. и здравеопазв. - 1997. - Vol. 40, № 1. - S. 27 - 29.

762. Zonovski, D. Поручване съдържанието на олово и кадмий в кръвта на деца до 15 години от района на КЦМ - Пловдив / D. Zonovski, K. Sapundjiev, E. Vodenicharov //Мед. прегл.Човекът и негов. жизн. среда.- 1999.- Vol.22.-S.3 - 10.

Таблица 1

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке (4 недели) ацетатом свинца (РЬ) в дозе 0.05 ЛД50 в сочетании с приемом глутамината натрия (ГН) в виде питья 1.5 % раствора (1-я повторность) ($x \pm Б_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Контроль	РЬ+вода	РЬ + ГН
Масса тела исходная, г	196.7 ±3.42	211.7 ± 2.18	198.3 ±2.48
Масса тела в конце опыта, г	215.0 ±2.80	194.2 ±7.16	200.0 ±4.67
СПП, сек. г	7.2 ± 1.25	13.9 ± 1.71*	7.0 ±0.85**
«Норковый рефлекс», кол-во загляд. за 3 мин.	9.2 ±1.96	8.5 ±2.14	7.8 ± 1.77
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2,05 ± 0,21	1,70 ±0.08	1.79 ± 0.11
Длительность гексеналового сна, мин.	77.2 ± 9.99	72.5 ± 4.29	54.6 ± 3.70**
Гемоглобин крови, г/л	147.1 ±4.27	70.6 ±6.0*	90.4 ±7.2**
Эритроциты, 10 /л	8.1 ±0.13	5.9 ±0.14*	7.3 ±0.12**
Ретикулоциты, ‰	38.5 ±4.35	315.8 ±34.03*	251.0±33.55*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	80.8 ±0.88	62.1 ±4.60*	69.7 ± 1.62*
Альбумины -«-, г/л	33.9 ±0.88	18.0 ±2.61*	22.6 ±0.88*
Глобулины -«-, г/л	46.8 ± 0.69	44.08 ±3.03	47.08 ±2.01
Альбумин/глобулиновый индекс	0.72 ± 0.029	0.42 ±0.048*	0.48 ± 0.04*
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	0.91 ±0.056	0.74 ±0.088	0.81 ±0.058
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.57 ±0.084	1.97 ±0.044*	1.71 ±0.078
Коэффициент де Ритиса	1.75 ±0.16	2.65 ±0.039	2.15 ±0.070*
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	443.7 ± 29.7	285.3 ± 14.8*	377.0 ±40.2*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	167.9±23.06	2680±1090.6*	1831.2±210.5*
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	6.0 ± 1.84	64.5 ± 11.4*	55.7 ± 7.11*
5-АЛК в моче, мкмоль/л	12.9 ± 1.04	610.2 ±125.1*	639.8 ±89.4*
8-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.51 ±0.082	16.4 ± 1.52	19.3 ± 1.81

Примечание: в данной и последующих таблицах Приложения:

* - изменение статистически значимо в сравнении с контролем ($P < 0,05$)

• - изменение статистически значимо выше или ниже в сравнении с группой «РЬ» или «НР», «ИаБ», «АзгОз», «СгСЬ», «К2СГ2О7», «МпС1_2», «комбинация металлов» ($P < 0,05$)

Таблица 2

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке (4 недели) ацетатом свинца (РЬ) в дозе 0.05 ЛД50 в сочетании с приемом глутамината натрия (2-я повторность) ($x \pm Б_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Контроль	РЬ	РЬ + ГН
Масса тела исходная, г	210.0 ±7.40	219.5 ±4.91	213.0 ±5.40
Масса тела в конце опыта, г	236.1 ±6.30	217.5 ±3.44	215.0 ±5.20
СПП, сек.	11.7 ±0.50	12.8 ± 1.20	10.8 ±0.86
«Норковый рефлекс», кол-во загляд. за 3 мин.	7.2 ±0.90	9.5 ± 0.60*	8.6 ± 1.76
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.61 ±0.10	1.97 ±0.31*	1.69 ±0.09*
Длительность гексеналового сна, мин.	45.3 ±3.9	41.4 ±3.01	41.1 ±3.60
Гемоглобин крови, г/л	128.1 ±2.40	81.9 ± 1.90*	82.8 ±3.30
Эритроциты, 10^{12}/л	5.89 ±0.20	4.10 ±0.20*	4.4 ± 0.20*
Ретикулоциты, %о	23.4 ± 1.80	178.8±13.45*	125.5±7.50**
Общий белок в сыворотке крови, г/л	89.0 ± 1.70	73.1 ±2.15*	74.3 ±1.90*
Альбумины -«-, г/л	37.4 ± 1.50	30.64 ± 1.91*	30.1 ± 1.60*
Глобулины -«-, г/л	51.7 ± 2.20	42.5 ±2.50*	- 44.0 ±2.21
Альбумин/глобулиновый индекс	0.74 ± 0.06	0.76 ±0.09	0.71 ±0.06
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.31 ±0.20	1.86 ±0.16	2.26 ±0.15
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.07 ±0.20	2.12 ±0.20	1.94 ±0.15
Коэффициент де Ритиса	1.23 ±0.12	0.90 ±0.15	1.35 ±0.20
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	2.4 ±0.1	2.8 ±0.1*	2.6 ±0.1
Активность СДГ, число гранул в 50 лимфоцитах	544.9 ± 19.2	414.0 ±7.02*	504.2 ± 1.29*
5-АЛК в моче, мкмоль/л	26.8 ±4.3	357.0 ±37.1*	278.9 ±25.4*
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.84 ±0.20	10.8 ±0.66*	8.73 ±0.79*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	199.8 ±23.7	1522.3±242.6*	680.5 ± 73.2**
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	5.9 ±0.60	45.7 ±6.29*	23.7 ±3.01**
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2.02 ±0.07	1.71 ±0.04*	1.81 ±0.06*
Свинец в крови, мкг/мл	0.3 ±0.1	5.02 ±0.71*	2.20 ± 0.38*»
Свинец в моче, мкг/сут. кол-во	1.87 ±0.7	35.8 ±3.6*	35.5 ±4.9

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся воздействию сероводородных (Нгв - ванн) на фоне субхронической затравки (6 недель) ацетатом свинца ($x \pm з_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс, получавших			
	Водные ванны	НгБ-ванны	Свинец + водные ванны	Свинец + НгЗ ванны.
1	2	3	4	5
Масса тела исходная, г	212.3 ±7.0	203.2 ±5.2	202.7 ±4.7	201.9 ±5.4
Масса тела в конце опыта, г	270.0 ±8.0	278.2 ±7.0	253.2 ±5.3	261.2 ±4.6
СПП, сек.	10.6 ±0.61	14.7 ±0.73*	16.8 ± 0.99*	15.6 ± 1.17*
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	8.2 ±0.78	8.2 ± 1.98	10.4 ± 1.24	8.7 ± 1.75
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.88 ±0.23	2.76 ±0.18	4.40 ±0.83	2.95 ±0.22
Длительность гексеналового сна, мин.	17.3 ± 1.94	14.5 ±2.21	17.7 ± 1.61	18.7 ± 1.41
Гемоглобин крови, г/л	151.3 ±3.8	147.1 ±1.6	123.6 ±2.3*	125.4 ±2.5*
Эритроциты, 10^{12}/л	5.30 ±0.11	5.29 ±0.10	4.85 ±0.08*	4.93 ±0.12*
Ретикулоциты, %o	27.8 ±3.25	30.0 ±2.28	62.7 ±5.58*	61.4 ±5.80*
Нейтрофилы, %	26.3 ± 1.86	27.6 ± 1.22	27.5 ± 1.90	24.6 ± 1.70
Лимфоциты, %	70.1 ±2.31	67.7 ± 1.54	70.8 ± 1.85	73.0 ± 1.63
Эозинофилы, %	3.75 ±0.95	4.8 ± 1.07	1.66 ±0.33*	2.4 ±0.38
Общий белок в сыворотке крови, г/л	97.9 ±3.5	103.3 ±3.0	86.2 ± 2.20*	98.2 ±2.8*
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2.09 ± 0.085	1.86 ±0.11	2.15 ±0.15	2.13 ±0.13
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2.10 ±0.09	1.86 ±0.08	2.02 ±0.08	2.30 ±0.07
Коэффициент де Ритиса	1.01 ± 0.055	1.0 ± 0.056	0.99 ± 0.073	1.13 ± 0.088
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4.19 ±0.11	4.23 ±0.12	3.77 ±0.12*	4.01 ±0.11
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	634.5 ±29.0	684.0 ±19.1	539.3 ±25.1*	604.0 ± 19.6
БН-группы в сыворотке крови, ммоль/л	0.38 ±0.02	0.38 ±0.02	0.27 ± 0.02*	0.32 ±0.013*

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Восстановленный глутатион в гемолизате крови, ммоль/л	998.5 ± 112.6	. 834.4 ±38.9	747.6 ±45.8	884.5 ±54.9
6-АЛК в моче, мкмоль/л	29.4 ±4.70		260.5 ± 22.9*	257.5 ±28.9*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	350.3 ±38.2		1000.5 ±237.5*	857.6 ± 118.3*

Таблица 4

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся 3-недельной ингаляционной затравке НР (конц. 3.52±0.39 мг/м^{3}) в сочетании с профилактическим введением глутамината натрия (ГН) и сапарала ($x \pm s_x$)

Показатели	Группы крыс				
	Контроль интактный	НР + вода	НР + ГН	НР + сапарал	НР+ ГН +сапарал
Масса тела исходная, г	211.5 ±4.60	212.0 ±7.51	215.0 ±6.33	214.0 ±5.92	208.5 ±5.78
Масса тела после 3 недель,г	221.0 ±4.22	213.3 ± 10.31	223.0 ±7.21	211.5 ±5.83	222.5 ±8.09
Эозинофилы в крови, 10"%	303.3 ± 34.92	106.3 ±25.25*	218.5 ±29.30*	181.5 ±28.0*	181.5 ±20.69**
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.03 ±0.29	2.24 ±0.42	2.44 ±0.34	1.99 ±0.13	1.96 ±0.21
Длительность гексеналового сна, мин.	91.9 ±4.74	98.9 ±6.99	105.9 ±5.31	95.5 ±3.52	93.8 ±6.55
АМФ в эритроцитах, ммоль/л	0.35 ± 0.056	0.43 ± 0.068	0.35 ± 0.047	0.36 ± 0.023	0.39 ± 0.054
АДФ в эритроцитах, ммоль/л	0.44 ± 0.041	0.54 ±0.93	0.52 ± 0.075	0.38 ± 0.033	0.51 ± 0.049
АТФ в эритроцитах, ммоль/л	0.55 ± 0.049	0.34 ± 0.039*	0.54 ± 0.068*	0.51 ±0.022*	0.49 ±0.07
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	1.20 ± 0.098	1.06 ±0.146	1.41 ±0.103	1.12 ± 0.099	1.22 ±0.122
Коэффициент АТФ/АДФ	1.37 ± 0.221	0.68 ± 0.097*	1.09 ± 0.094*	1.38 ±0.138*	0.95 ± 0.080
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.65 ± 0.059	0.59 ± 0.066	0.56 ± 0.039	0.64 ±0.055	0.61 ± 0.054
Содержание фтора в моче, кг/сут. кол-во	27.1 ±3.11	519.0 ± 54.92*	462.2 ±47.95*	450.3 ±57.58*	537.8 ± 84.34*

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся 8-недельной ингаляционной затравке Ш (конц. 3.52±0.39 мг/м^{3}) в сочетании с профилактическим введением глутамината натрия (ГН) и сапарала ($x \pm s_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс				
	Контроль интактный	Ш + вода	НР±ГН	НБ± сапарал	Ш±ГН ±сапарал
1	2	3	4	5	6
Масса тела, г	259.0 ±5.50	246.0 ±6.18	247.0 ±4.00	249.0 ±6.37	258.0 ±7.00
СПП, сек	15.4 ±0.86	16.4 ± 1.19	10.5 ±1.59*	12.2 ±1.04**	14.3 ± 1.72
Эозинофилы в крови, 10"%	94.6 ± 13.4	124.5 ± 11.8	121.0 ± 13.7	114.4 ±7.57	113.1 ± 14.80
Длительность засыпания *под* гексеналом, мин.	2.77 ±0.27	1.72 ±0.21*	2.12 ±0.22	2.66 ±0.19*	2.73 ± 0.46*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	76.7 ±1.0	78.1 ± 1.5	72.9 ±2.3	72.9 ±3.0	70.8 ±2.5*
Альбумины, г/л	29.7 ±3.1	33.3 ±2.0	29.9 ±2.7	29.5 ±2.1	32.1 ± 1.5
Глобулины, г/л	47.0 ±2.6	44.8 ± 1.7	43.0 ±2.5	43.5 ±3.8	38.7 ±2.1*
Альбумин/глобулиновый индекс	0.67 ±0.10	0.76 ±0.07	0.72 ±0.09	0.73 ±0.09	0.79 ±0.06
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2.41 ±0.19	2.43 ±0.12	2.26 ±0.15	2.19 ±0.10	2.23 ±0.15
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2.88 ±0.14	2.66 ±0.06	2.62 ±0.16	2.69 ± 0.06	2.66 ±0.08
Коэффициент де Ритиса	1.22 ±0.07	1.11 ±0.06	1.17 ±0.10	1.25 ±0.06	1.22 ±0.07
БН-группы в гемолизате, ммоль/л	0.67 ±0.06	0.72 ±0.03	0.72 ±0.01	0.64 ±0.02	0.71 ±0.05
Восст. глутатион в печени, мг/г	2514.0 ± 118.0	2416.0± 76.7	2395.0 ± 119.1	2416.0 ±76.7	2246.0 ± 171.9
АДФ в эритр.крови, ммоль/л	0.288 ± 0.027	0.358 ± 0.045	0.427 ± 0.044*	0.381 ±0.022*	0.356 ± 0.033
АТФ в эритр.крови, ммоль/л	0.471 ± 0.032	0.401 ± 0.029	0.477 ± 0.025	0.454 ± 0.023	0.428 ± 0.036
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.759 ±0.051	0.760 ± 0.043	0.904 ± 0.052*	0.834 ±0.037	0.785 ± 0.057
Коэффициент АТФ/АДФ	1.72 ±0.16	1.23 ± 0.14*	1.23 ±0.17*	1.21 ±0.07*	1.26 ±0.12*
Величина энергет. Заряда эритроцитов	0.688 ±0.011	0.732 ±0.017*	0.733 ±0.014*	0.732 ±0.008*	0.726 ±0.012*
Коэффициент массы селезенки	2.75 ±0.27	2.49 ±0.20	2.78 ±0.18	2.41 ±0.11	2.45 ±0.14

Продолжение таблицы 5

Sulfatonic®

1	2	3	4	5	6
Коэффициент массы почек	5.97 ±0.20	6.07 ±0.17	6.40 ±0.26	5.98 ±0.21	6.25 ±0.18
Коэффициент массы надпочечников	0.237 ± 0.022	0.212 ±0.016	0.280 ± 0.020	0.205 ±0.015	0.221 ±0.012
Коэффициент массы легких	5.34 ±0.38	5.18 ± 0.28	5.28 ±0.27	4.65 ±0.39	5.13 ±0.15
Фтор в моче, мкг/сут. кол-во	27.1 ±3.11	815.3 ± 133.4*	659.3 ±91.35*	466.2± 89.04**	694.4 ±146.86*
Фтор в скелете, мг/г сух.ткани	1.04 ±0.09	4.56 ±0.14	3.57 ± 0.09**	3.53 ±0.21**	3.72 ± 0.26**

J

Таблица 6

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся лечению глутаминатом натрия (ГН) и сапаралом после 8-недельной ингаляции НБ (x ± Эx)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс				
	Контроль	Без лечения	Лечение ГН	Лечение сапаралом	Лечение ГН + сапаралом
1	2	3	4	5	6
Масса тела, г	252.0 ±7.0	267.0 ±9.0	261.0 ±4.0	268.0 . ± 10.0	264.0 ± 10.0
СПП, сек	14.3 ± 1.16	17.1 ±2.02	16.1 ± 1.42	14.9 ± 1.43	15.1 ± 1.32
Эозинофилы в крови, 10"^{у}/л	140.8 ± 11.8	264.0 ±24.1*	158.4 ± 26.9«	240.9 ±71.8	144.1 ± 34.2*
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.79 ±0.15	6.99 ± 1.86*«	2.80 ±0.15	2.52 ±0.33	3.12 ±0.32
Длительность гексеналового сна, мин.	78.0 ±6.26	100.7 ±3.25*	81.1 ± 6.76«	89.3 ±9.06	103.9 ±9.39
Общий белок в сыворотке крови, г/л	84.7 ±2.3	79.7 ±2.5	76.5 ±2.3*	79.4 ± 1.8	78.4 ±2.8
Альбумины, - « - г/л	30.2 ±2.8	29.9 ±3.0	30.4 ±3.0	31.7 ±2.7	30.8 ±2.5
Глобулины, - « - г/л	54.6 ± 1.7	49.8 ± 1.9	45.0 ±2.3*	47.4 ± 1.9*	48.1 ±2.0*
Альбумин/глобулиновый индекс	0.57 ±0.06	0.62 ±0.08	0.71 ±0.08	0.69 ±0.08	0.65 ±0.07
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2.89 ±0.19	3.00 ±0.13	2.63 ±0.18	2.93 ±0.14	2.89 ±0.19
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч.мл	2.76 ±0.10	2.67 ±0.08	2.80 ±0.08	2.76 ±0.05	2.76 ±0.10
Коэффициент де Ритиса	0.98 ±0.08	0.90 ±0.04	1.12 ±0.11	0.96 ±0.06	0.99 ±0.07
8Н-группы в гемолизате, ммоль/л	0.84 ±0.04	0.83 ±0.02	0.80 ±0.07	0.80 ±0.03	0.78 ±0.02
Восст. глутатион в печени, мг/г	3125.0 ± 470.0	2738.0 ± 129.0	3013. ±341.0	2917.0 ±384.0	3212.0 ± 383.0
АДФ в эритр.крови, ммоль/л	0.301 ± 0.046	0.323 ±0.017	0.378 ± 0.028	0.350 ± 0.039	0.302 ± 0.034
АТФ в эритр.крови, ммоль/л	0.478 ±0.031	0.429 ± 0.022	0.467 ± 0.029	0.486 ± 0.054	0.431 ±0.041
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.779 ± 0.069	0.752 ± 0.027	0.861 ±0.049	0.837 ± 0.062	0.733 ± 0.064
Коэффициент АТФ/АДФ	1.72 ±0.19	1.36 ±0.11	1.26 ±0.09	1.55 ±0.29	1.49 ±0.17
Величина энергет. заряда эритр.	0.689 ±0.014	0.715 ± 0.009	0.724 ± 0.009	0.711 ±0.018	0.705 ±0.014

Продолжение таблицы 6

Sulfatonic®

1	2	3	4	5	6
Коэффициент массы селезенки	2.48 ±0.12	2.36 ±0.11	2.21 ±0.09	2.19 ±0.09	2.30 ±0.16
Коэффициент массы почек	6.28 ±0.16	6.35 ±0.12	6.10 ±0.09	6.01 ±0.11	6.39 ±0.15
Коэффициент массы надпочечников	0.198 ±0.013	0.220 ±0.010	0.195 ± 0.006	0.198 ± 0.007	0.208 ±0.012
Коэффициент массы легких	6.00 ±0.19	5.87 ±0.43	5.51 ±0.22	5.19 ± 0.24*	6.04 ±0.41
Фтор в моче, мкг/сут. кол-во	27.1 ±3.11	72.4 ± 6.80*	89.0 ± 10.79*	99.1 ± 13.49*	91.6 ±3.87**
Фтор в скелете, мг/г сух.ткани	0.92 ± 0.058	4.08 ±0.154*	3.68 ±0.107**	3.54± 0.137**	3.56± 0.169**

Sulfatonic®

Таблица 7

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся подострой затравке фторидом натрия (ТЧаБ, 20 мг/кг) в сочетании с профилактическим введением глутамината натрия в (ГН) различных концентрациях($x \pm э_x$)

Показатели	Группы крыс			
	Контроль	ЫаБ	ЫаР+ ГН 1.5% р-р	ГН 0.5% р-р
Масса тела исходная, г	188.3 ±6.83	182.9 ±3.72	181.7 ±7.92	188.0 ±7.86
Масса тела в конце опыта, г	204.2 ±5.77	205 ±4.94	225.6 ± 10.42	213.9 ±8.73
СПП, сек	16.8 ±0.61	15.2 ± 1.09	17.7 ± 1.81	14.2 ± 1.89
Общий белок в сыворотке крови, г/л	76.1 ±0.3	74.6 ±2.2	72.1 ±3.3	70.2 ± 1.8
Альбумины, «-« г/л	36.3 ±2.3	30.3 ± 1.1*	31.9 ±0.8	31.8 ± 1.3
Глобулины, «-« г/л	39.8 ± 1.6	44.3 ±2.0	39.7 ±3.1	38.4 ± 1.5
Альбумин/глобулиновый индекс	0.92 ±0.06	0.70 ± 0.04*	0.83 ±0.06	0.84 ±0.05
Активность АсТ, в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2.76 ±0.03	2.67 ±0.07	2.47 ±0.09	2.70 ±0.07
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч.л	2.27 ±0.07	2.16 ±0.07	2.32 ±0.11	2.22 ±0.12
Коэффициент де Ритиса	1.22 ±0.03	1.24 ±0.03	1.08 ± 0.06*	1.24 ±0.06
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	914.0 ±20.5	599.7 ±50.5*	794.3 ±68.3	658.6 ±75.2
Восст. глутатион в печени, мг/г	2333.0 ±314.0	2935.0 ±212.0	2371.0 ± 199.0	2667.0 ±213.0
АМФ в эритр. Крови, ммоль/л	0.351 ±0.02	0.166 ± 0.05*	0.255 ±0.09	0.248 ±0.03+**
АДФ в эритр. Крови, ммоль/л	0.400 ±0.03	0.510 ±0.05	0.500 ±0.04	0.390 ±0.04
АТФ в эритр. Крови, ммоль/л	0.421 ±0.03	0.471 ±0.05	0.494 ±0.06	0.501 ±0.05
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	1.143 ±0.06	1.149 ±0.05	1.265 ±0.144	1.140 ±0.06
Коэффициент АТФ/АДФ	1.13 ±0.13	1.02 ±0.16	0.99 ±0.09	1.35 ±0.18
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.55 ±0.02	0.64 ±0.04	0.61 ±0.04	0.58 ±0.03
Фтор в моче, мкг/сут. кол-во	28.2 ±2.97	571.5 ± 129.0*	537.0 ± 72.2*	670.6 ± 109.6*

Показатели интоксикации организма белых крыс, подвергавшихся ингаляционной затравки фтористым водородом (НБ) в сочетании с профилактическим введением глутамината кальция (ГК) в течение

Sulfatonic®

4-х недель (x ± $з_x$)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	НР+вода	НР + ГК
Масса тела, г	209.2 ±7.00	204.5 ±3.32	199.9 ±5.18
СПП, сек.	16.0 ±0.77	16.3 ±0.95	18.5 ± 0.94*
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.66 ±0.21	2.85 ±0.17	3.3 ±0.25
Длительность гексеналового сна, мин.	42.17 ± 1.58	62.10 ± 2.98*	62.05 ±2.65*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	7.37 ±0.19	7.50 ±0.18	7.53 ±0.17
Альбумины, «-« г/л	3.79 ±0.27	3.71 ±0.13	3.57 ±0.17
Глобулины, «-« г/л	3.75 ±0.06	3.82 ±0.14	4.00 ±0.16
Альбумин-глобулиновый индекс	1.01 ± 0.075	1.00 ± 0.060	0.93 ± 0.069
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.35 ± 1.149	1.32 ± 0.082	1.28 ± 0.093
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.38 ±0.127	1.21 ±0.061	1.29 ± 0.079
Коэффициент де Ритиса	1.06 ±0.101	0.93 ± 0.027	1.04 ± 0.037
АМФ в эритр. Крови, ммоль/л	0.37 ± 0.049	0.51 ± 0.055	0.44 ± 0.029
АДФ в эритр., ммоль/л	0.53 ± 0.065	0.51 ± 0.044	0.56 ± 0.045
АТФ в эритр., ммоль/л	0.28 ± 0.038	0.24 ± 0.027	0.19 ±0.012
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	1.18 ± 0.073	1.28 ± 0.069	1.19 ± 0.046
Коэффициент АТФ/АДФ	0.57 ±0.110	0.48 ± 0.077	0.37 ± 0.035
Величина энергетического заряда эритроцитов крови	0.50 ± 0.057	0.40 ±0.015	0.39 ±0.013
Величина диуреза, мл	32.3 ±3.71	24.9 ± 1.26	27.1 ± 1.60
Фтор в моче, мкг/сут. кол-во	99.6 ±3.98	692.2 ±55.9*	495.9 ±39.6**
Фтор в костной ткани, мг/г сух.ткани	1.23 ±0.16	4.49 ±0.23*	3.72 ± 0.18**

Показатели интоксикации организма белых крыс, подвергавшихся ингаляционной затравки фтористым водородом (НР) в сочетании с профилактическим введением глутамината кальция (ГК) в течение 18 недель (x ± э^)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	НР+вода	НР + ГК
Масса тела, г	269.1 ± 13.60	247.5 ±5.40	263.7 ±5.94
СПП, сек.	14.2 ± 1.45	15.5 ±0.69	16.1 ±0.77
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.06 ±0.09	2.48 ±0.15*	2.98 ±0.31*
Длительность гексеналового сна, мин.	94.4 ±6.06	108.2 ±3.04	101.1 ±3.73
Общий белок в сыворотке крови, г/л	8.63 ±0.11	8.79 ±0.22	8.96 ±0.23
Альбумины, « - « г/л	4.15 ±0.07	4.24 ±0.12	4.20 ±0.18
Глобулины, « - « г/л	4.47 ±0.12	4.45 ±0.25	4.71 ± 0.23
Альбумин-глобулиновый индекс	0.93 ± 0.039	0.99 ± 0.078	0.97 ±0.100
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.44 ±0.181	1.54 ± 0.076	1.49 ± 0.096
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.85 ±0.141	2.15 ±0.119	1.70 ±0.053
Коэффициент де Ритиса	1.29 ± 0.063	1.47 ±0.119	1.22 ± 0.072
АМФ в эритр. Крови, ммоль/л	0.18 ± 0.041	0.25 ± 0.032	0.21 ± 0.020
АДФ в эритр., ммоль/л	0.40 ± 0.061	0.44 ± 0.032	0.43 ± 0.035
АТФ в эритр., ммоль/л	0.50 ± 0.043	0.38 ±0.033*	0.40 ±0.03
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	1.08 ± 0.054	1.07 ± 0.049	1.04 ± 0.056
Коэффициент АТФ/АДФ	1.45 ±0.26	0.83 ±0.12*	0.98 ±0.12
Величина энергетического заряда эритроцитов крови	0.66 ± 0.043	0.58 ± 0.032	0.60 ±0.019
Величина диуреза, мл	29.0 ±2.36	29.2 ± 1.81	29.7 ± 1.32
Фтор в моче, мкг/сут. кол-во	42.4 ± 11.6	696.3 ± 57.2*	519.9 ± 16.5**
Фтор в костной ткани, мг/г сух.ткани	1.52 ±0.25	7.49 ± 0.23*	6.99 ±0.21*

Корреляционные связи между показателями функционального состояния организма интактных животных

Sulfatonic®

Коррелирующие признаки	Коэффициент корреляции
Содержание общего белка - содержание глобулинов	0.854
Содержание общего белка - альбумин-глобулиновый индекс	-0.595
Содержание глобулинов - альбумин-глобулиновый индекс	0.896
Активность АлТ - коэффициент де Ритиса	-0.633
Содержание АМФ - коэффициент АТФ/АДФ	-0.694
Содержание АДФ - коэффициент АТФ/АДФ	-0.647
Коэффициент АТФ/АДФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.847
Содержание АМФ - содержание АТФ	-0.616
Содержание АДФ - сумма адениловых кислот	0.677
Содержание АТФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.849
Содержание альбуминов - альбумин-глобулиновый индекс	0.555
Длительность засыпания под гексеналом - коэффициент де Ритиса	-0.582
Содержание общего белка - коэффициент де Ритиса	0.476
Активность АсТ - коэффициент де Ритиса	0.620

Таблица 11

Корреляционные связи между показателями функционального состояния организма белых крыс в динамике хронической фтористой интоксикации

Сроки (нед.)	Коррелирующие признаки	Коэффициент корреляции
1	2	3
4	Содержание общего белка - содержание альбуминов	0.602
	Содержание общего белка - содержание глобулинов	0.625
	Содержание альбуминов - альбумин-глобулиновый индекс	0.784
	Содержание альбуминов - активность АлТ	0.745
	Содержание альбуминов - активность АсТ	0.833
	Содержание глобулинов - альбумин-глобулиновый индекс	-0.779
	Альбумин-глобулиновый индекс-активность АлТ	0.665
	Альбумин-глобулиновый индекс-активность АсТ	0.792
	Активность АлТ - активность АсТ	0.889
	Содержание АМФ - сумма адениловых кислот	0.703
	Содержание АМФ - величина энергетического заряда эритроцитов	-0.582
	Содержание АДФ - коэффициент АТФ/АДФ	-0.705
	Содержание АТФ - коэффициент АТФ/АДФ	0.899
	Содержание АТФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.617
	Активность АлТ - коэффициент де Ритиса	-0.534
	Содержание общего белка - величина диуреза	0.452

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 11

1	2	3
	Длительность засыпания под гексеналом - Альбумин-глобулиновый индекс	0.441
	Длительность засыпания под гексеналом - коэффициент АТФ/АДФ	-0.464
	Содержание общего белка - содержание АДФ	0.454
	Содержание АТФ - сумма адениловых кислот	0.518
18	Содержание общего белка - содержание глобулинов	0.777
	Содержание альбуминов - альбумин-глобулиновый индекс	0.721
	Содержание глобулинов - альбумин-глобулиновый индекс	-0.784
	Активность АсТ - сумма адениловых кислот	0.598
	Содержание АМФ - содержание АДФ	0.578
	Содержание АМФ - сумма адениловых кислот	0.751
	Содержание АМФ - коэффициент АТФ/АДФ	-0.655
	Содержание АДФ - сумма адениловых кислот	0.680
	Содержание АДФ - коэффициент АТФ/АДФ	-0.865
	Содержание АДФ - величина энергетического заряда эритроцитов	-0.854
	Содержание АТФ - коэффициент АТФ/АДФ	0.815
	Содержание АТФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.794
	Коэффициент АТФ/АДФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.893
	Содержание общего белка - альбумин-глобулиновый индекс	-0.511
	Активность АсТ - содержание АМФ	0.469
	Содержание АДФ - содержание АТФ	-0.552
	Сумма адениловых кислот - коэффициент АТФ/АДФ	-0.444
	Сумма адениловых кислот - величина энергетического заряда эритроцитов	-0.536
	Активность АсТ - содержание АМФ	0.469

Sulfatonic®

Корреляционные связи между показателями функционального состояния организма белых крыс, получавших глутаминат кальция _____ на фоне ингаляционной затравки фтористым водородом _____

Сроки (нед.)	Коррелирующие признаки	Коэффициент корреляции
1	2	3
4	Длительность засыпания под гексеналом - содержание альбуминов	-0.723
	Длительность засыпания под гексеналом - содержание глобулинов	0.617
	Длительность засыпания под гексеналом - альбумин-глобулиновый индекс	-0.732
	Содержание альбуминов - альбумин-глобулиновый индекс	0.886
	Содержание альбуминов - активность АсТ	0.576
	Содержание глобулинов - альбумин-глобулиновый индекс	-0.799
	Активность АлТ - активность АсТ	0.898
	Содержание АДФ - сумма адениловых кислот	0.772
	Содержание АДФ - коэффициент АТФ/АДФ	-0.611
	Содержание АДФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.577
	Содержание АТФ - коэффициент АТФ/АДФ	0.603
	Содержание АТФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.574
	Содержание общего белка - содержание альбуминов	0.486
	Содержание общего белка - содержание глобулинов	0.487
	Содержание общего белка - содержание АДФ	-0.470
	Содержание общего белка — сумма адениловых кислот	-0.448
	Содержание общего белка - величина диуреза	-0.526
	Содержание альбуминов-содержание глобулинов	-0.490
	Альбумин-глобулиновый индекс-активность АсТ	-0.486
	Активность АлТ - коэффициент де Ритиса	-0.507
18	Длительность засыпания под гексеналом - содержание АТФ	0.618
	Содержание общего белка - содержание глобулинов	0.674
	Содержание альбуминов - альбумин-глобулиновый индекс	0.810
	Содержание альбуминов - альбумин-глобулиновый индекс	-0.758
	Активность АлТ - коэффициент де Ритиса	-0.838
	Активность АсТ - содержание АМФ	0.572
	Содержание АМФ - величина энергетического заряда эритроцитов	-0.648
	Длительность засыпания под гексеналом — сумма адениловых кислот	-0.699
	Длительность засыпания под гексеналом - коэффициент АТФ/АДФ	-0.666

Sulfatonic®

Продолжение таблица 12

1	2	3
	Содержание АТФ - коэффициент АТФ/АДФ	0.693
	Коэффициент АТФ/АДФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.658
	Длительность гексеналового сна - сумма адениловых кислот	0.499
	Длительность гексеналового сна-активность АлТ	0.499
	Активность АсТ - сумма адениловых кислот	0.497
	Содержание АДФ - величина энергетического заряда эритроцитов	-0.524
	Содержание АТФ - сумма адениловых кислот	0.531
	Содержание АТФ - величина энергетического заряда эритроцитов	0.550

Таблица 13

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся однократному внутрибрюшинному введению АзгОз (6 мг/кг) после 2-недельного применения глутамината натрия

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	$Аз_2 0_3$	$А8_2 0_3$ + глутаминат натрия
Масса тела исходная, г	194.0 ±7.44	171.6 ± 4.80	182.9 ±3.97
Масса тела после опыта, г	193.0 ±4.76	178.0 ±2.84	197.5 ±3.97
СПП, сек	14.08 ± 1.31	16.0 ± 1.38	13.3 ± 1.48
Лейкоциты, 10^9/л	12.4 ± 1.16	10.9 ± 1.11	9.49 ±0.47*
Эритроциты, 10^{12}/л	7.6 ±0.19	7.4 ±0.14	7.0 ±0.13*
Гемоглобин, г/л	14.3 ±0.38	14.3 ±0.35	14.0 ±0.36
БН-группы в гемолизате, ммоль/л	23.2 ± 0.55	20.2 ± 0.69*	21.6 ±0.72
Восстановленный глутатион печени, мг/г	753.3 ±43.4	709.2 ± 16.1	651.2 ±31.9
ПВК в крови, мкмоль/л	5.40 ± 0.43	5.48 ±0.34	5.24 ± 0.44
АМФ в эритр., ммоль/л	0.272 ± 0.024	0.345 ±0.051	0.410 ±0.071
АДФ в эритр., ммоль/л	0.446 ± 0.043	0.417 ±0.068	0.433 ±0.029
АТФ в эритр., ммоль/л	0.368 ± 0.042	0.227 ±0.066	0.387 ±0.076
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	1.02 ±0.097	0.99 ±0.154	1.23 ±0.069
Коэффициент АТФ/АДФ	0.89 ±0.145	0.52 ±0.111*	0.93 ±0.155»
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.596 ±0.047	0.440±0.055*	0.480±0.060

Sulfatonic®

Таблица 14

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся 6-недельной затравке As_2O_3 (3 мг/кг в/бр.) в сочетании с профилактическим введением глутамината натрия (ГН)или сапарала ($x \pm 8_X$)

Показатели	Группы крыс				
	Контроль	As_2O_3	As_2O_3 + ГН	As_2O_3 + сапарал	As_2O_3 + ГН + са-Парал
1	2	3	4	5	6
Масса тела исходная, г	201.7 ±4.74	204.6 ±5.95	205.4 ±6.04	197.5 ±4.29	200.4 ±5.17
Масса тела после затравки, г	213.7 ±5.32	221.7 ±5.98	220.0 ±5.94	215.0 ±5.19	216.3 ±6.16
СПП, сек	17.3 ± 1.20	14.6 ±0.85	17.3 ± 1.26	17.7 ± 1.35	11.6 ± 1.16
Эритроциты, 10^{12}/л	7.70 ±0.121	7.14 ±0.129*	7.36 ±0.118	7.33 ±0.108*	7.56 ±0.140
Гемоглобин в крови, г/л	15.3 ±0.36	14.4 ±0.35	14.9 ±0.17	14.4 ±0.41	14.7 ±0.37
Общий белок в сыворотке крови, г/л	7.09 ±0.18	7.13 ±0.18	7.40 ±0.16	7.41 ±0.17	6.90 ±0.20
Альбумины -«-, г/л	3.40 ±0.29	2.75 ±0.15*	2.82 ± 0.06*	2.43 ±0.11*	2.50 ±0.14*
Глобулины -«-, г/л	3.69 ±0.27	4.38 ±0.22	4.58 ±0.17	4.99 ± 0.14*	4.40 ±0.23
Альбумин/глобулиновый индекс	0.99 ±0.164	0.65 ± 0.059	0.63 ±0.174	0.51 ±0.026*	0.58 ± 0.060
ПВК в крови, мкмоль/л	359.3 ±31.31	366.1 ± 17.70	420.1 ± 20.59	366.6 ± 16.07	387.8 ±31.81
БН-группы в гемолизате, ммоль/л	36.3 ±0.99	21.1 ±0.95*	23.6 ± 1.05*	24.0 ± 1.38*	23.2 ± 1.36*
Восстановленный глутатион в печени, мг/г	2779.0 ±127.2	2560.0 ±148.7	2750.0 ±158.9	2837.0 ±90.5	2525.0 ±159.0
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.81 ± 0.088	1.81 ± 0.082	1.69 ±0.047*	1.52 ±0.104*	1.43 ±0.069*
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.20 ± 0.075	2.29 ± 0.043	2.11 ± 0.075	2.05 ± 0.070	1.96 ± 0.064
Коэффициент де Ритиса	1.23 ± 0.073	1.28 ± 0.041	1.32 ± 0.056	1.38 ± 0.070	1.39 ± 0.074
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	914.2 ±64.8	640.0 ±57.1*	953.2 ± 68.6*	821.1 ±71.6	749.3 ±54.5
АМФ в эритр., ммоль/л	0.351 ±0.016	0.104 ±0.010*	0.258 ±0.03**	0.357 ±0.012*	0.277 ±0.039*
АДФ в эритр., ммоль/л	0.400 ± 0.028	0.407 ± 0.023	0.439 ±0.031	0.408 ±0.058	0.429 ±0.032
АТФ в эритр., ммоль/л	0.421 ± 0.029	0.454 ± 0.043	0.482 ± 0.042	0.445 ±0.014	0.423 ±0.013
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	1.13 ±0.132	1.04 ± 0.055	1.18 ± 0.073	1.15 ±0.103	1.13 ± 0.064

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6
Коэффициент АТФ/АДФ	1.14 ± 0.059	1.15 ± 0.124	1.14 ±0.140	1.22 ±0.199	1.01 ±0.071
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.550 ± 0.022	0.644 ± 0.054	0.558 ± 0.028	0.598 ± 0.082	0.504 ± 0.027
Аз в печени, мкг/г сухой ткани	2.4 ±0.6	27.8 ±2.5*	24.8 ±2.7*	19.0 ±3.8*	22.5 ±3.4*

Sulfatonic®

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся подострому отравлению К2СГ2О7 (6 мг/кг, в/бр. 3 раза в неделю) в сочетании с профилактическим введением глутамината натрия (ГН) или сапарала ($x \pm э_x$)

Показатели	Группы крыс			
	Контроль	$K_2Cr_20_7$	$K_2Cr_20_7$+ ГН	$K_2Cr_20_7$± сапарал
Масса тела исходная, г	188.0 ±4.02	177.5 ±5.84	177.0 ±5.04	177.6 ±4.87
Масса тела в конце опыта, г	209.5 ±6.82	191.8 ±6.26	197.0 ±5.08	193.7 ±6.14
Гемоглобин крови, г/л	15.2 ±0.23	14.5 ± 0.28*	14.0 ±0.25*	13.5 ± 0.17*
Эритроциты, 10^{12}/л	6.76 ± 0.066	6.25 ±0.130*	6.22 ± 0.079*	5.81 ±0.95**
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79.3 ± 1.36	73.5 ± 1.92*	74.5 ± 1.32*	74.3 ±2.12
Альбумины -«-, г/л	30.1 ±0.74	32.3 ± 1.34	32.8 ± 0.90*	29.9 ± 1.59
Глобулины -«-, г/л	49.2 ± 1.66	41.3 ± 1.39*	40.2 ± 1.63*	44.3 ± 1.78
Альбумин/глобулиновый индекс	0.63 ± 0.032	0.79 ± 0.047*	0.81 ± 0.043*	0.69 ±0.055
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.78 ± 0.089	1.80 ±0.188	1.93 ±0.083	1.80 ±0.165
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.24 ± 0.065	2.18 ± 0.090	2.18 ±0.083	2.14 ± 0.080
Коэффициент де Ритиса	1.31 ±0.07	1.29 ±0.09	1.14 ±0.04	1.25 ±0.07
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	683.6 ±25.3	682.3 ±30.8	700.3 ±27.9	767.5 ±40.8
Восстановленный глутатион в эритр., мкмоль/л	1390.0 ±86	1740.0 ± 144.4*	1770.0 ± 139.0*	1840.0 ± 120.0*
АДФ в эритр., ммоль/л	0.344 ± 0.035	0.445 ± 0.062	0.380 ±0.059	0.304 ±0.035
АТФ в эритр., ммоль/л	0.490 ± 0.036	0.519 ± 0.065	0.339 ±0.035	0.492 ± 0.067
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.860 ± 0.053	1.050 ± 0.085	0.800 ± 0.080	0.790 ± 0.084
Коэффициент АТФ/АДФ	1.54 ±0.153	1.11 ± 0.290	1.07 ± 0.247	1.72 ± 0.248
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.769 ± 0.022	0.717 ± 0.047	0.690 ± 0.062	0.804 ± 0.023
Хром в моче, мкг/сут. кол-во	0.969 ± 0.227	111.6 ± 10.78*	99.9 ± 13.38*	90.6 ±11.29*

Sulfatonic®

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся подострому отравлению СгСЬ (50 мг/кг, в/бр. ежедневно) в сочетании с профилактическим введением глутамината натрия (ГН) или сапарала ($x \pm s_x$)

Показатели	Группы крыс			
	Контроль	$CrCl_3$	СгСЬ+ГН	$CrCl_3$ + Сапарал
1	2	3	4	5
Масса тела исходная, г	189.0 ±5.59	193.8 ±6.46	186.3 ±6.59	196.3 ±6.30
Масса тела в конце опыта, г	224.5 ±7.03	231.6 ± 12.10	215.0 ±5.45	235.0 ± 11.95
Гемоглобин крови, г/л	15.2 ±0.23	14.0 ± 0.28*	13.9 ±0.38*	12.2 ±0.39**
Эритроциты, 10^{12}/л	6.76 ± 0.066	5.91 ±0.318*	6.35 ±0.128	5.79 ±0.170*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79.3 ± 1.36	69.1 ±2.61*	70.9 ± 2.34*	69.0 ± 1.47*
Альбумины -«-, г/л	30.1 ±0.74	22.6 ± 1.98*	20.4 ± 1.21*	21.0± 1.21*
Глобулины -«-, г/л	49.2 ± 1.66	44.7 ±2.11	50.4 ±2.17	48.0 ± 1.77
Альбумин/глобули-новыи индекс	0.63 ±0.032	0.50 ± 0.066	0.41 ± 0.034*	0.45 ±0.038*
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.78 ±0.089	1.71 ±0.185	1.79 ± 0.890	1.85 ± 0.254
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.24 ± 0.065	2.36 ±0.137	2.42 ±0.119	2.44 ±0.106
Коэффициент де Ритиса	1.31 ±0.07	1.43 ±0.115	1.42 ±0.129	1.26 ±0.156
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	683.6 ±25.3	764.3 ±47.9	839.6 ± 57.9*	757.3 ±51.1
Восстановленный глутатион в эритроцитах, мкмоль/л	1390.0 ±86.0	1340.0 ±99.0	1350.0 ±54.0	1460.0 ± 108.0
АДФ в эритроцитах, ммоль/л	0.344 ± 0.035	0.474 ±0.113	0.434 ±0.116	0.381 ± 0.076
АТФ в эритроцитах, ммоль/л	0.490 ±0.036	0.439 ± 0.069	0.547 ±0.091	0.594 ± 0.068
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.860 ± 0.053	0.879 ± 0.085	1.160 ±0.310	1.022 ±0.113
Коэффициент АТФ/АДФ	1.54 ±0.153	1.08 ± 0.346	1.55 ± 0.347	1.630 ±0.330

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.769 ± 0.022	0.746 ±0.056	0.807 ± 0.027	0.765 ± 0.074
Содержание хрома в моче, мкг/сут.	0.969 ± 0.227	19.80 ± 1.87*	19.71 ±2.83*	17.25 ±4.19

Таблица 17

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся однократному введению К2СГ2О7 (20 мг/кг) после 2-недельного профилактического применения глутамината натрия (ГН) ($x \pm з_x$)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	$K_2Cr_20_7$	$K_2Cr_20_7$ + ГН
Масса тела исходная, г	194.0 ±7.44	171.6 ±4.80	197.9 ± 4.18
Масса тела после 2 нед., г	193.0 ±4.76	173.5 ±3.68	201.5 ±3.07
Лейкоциты, 10^y/л	12.42 ± 1.16	14.26 ±0.65*	15.02 ±0.93*
Эритроциты, 10^2/л	7.57± 0.19	7.61 ±0.17	8.02 ±0.14
Гемоглобин, г/л	14.3 ±0.38	15.2 ±0.55	16.7 ±0.22*
8Н-группы в гемолизате, ммоль/л	23.24 ±0.55	24.36 ± 0.83	25.12 ±0.53*
Восстановленный глутатион в печени, мг/г	753.3 ±43.41	579.2 ±23.01*	616.8 ±32.44*
ПВК в крови, мкмоль/л	5.40 ± 0.43	3.94 ±0.36*	7.10 ± 0.48**
АМФ в эритр., ммоль/л	0.272 ± 0.024	0.274 ±0.017	0.382 ±0.051
АДФ в эритр., ммоль/л	0.446 ± 0.043	0.516 ±0.052	0.536 ±0.041
АТФ в эритр., ммоль/л	0.368 ± 0.042	0.460 ± 0.070	0.437 ±0.070
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	1.02 ±0.097	1.17 ±0.089	1.35 ±0.137
Коэффициент АТФ/АДФ	0.890 ±0.145	0.787 ±0.149	0.810 ±0.099
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.596 ± 0.047	0.619 ±0.059	0.514 ±0.027

Таблица 18

Показатели состояния организма белых крыс, получавших в течение 4 недель глутаминат натрия (ГН) или сапарал после подострого отравления К2СГ2О7 в дозе 6 мг/кг ($x \pm з_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс			
	Контроль	Без лечения	Лечение ГН	Лечение сапара-лом
Масса тела исходная, г	221.3 ±7.69	200.4 ±6.99	192.1 ±5.69	202.5 ±6.82
Масса тела после затравки, г	242.0 ±7.83	217.1 ±8.32	234.4 ±8.12	226.1 ±8.33
Эритроциты, 10 /л	6.76 ± 0.066	6.46 ± 0.206	6.12 ±0.162*	6.15 ±0.13*
Гемоглобин в крови, г/л	15.2 ±0.23	14.9 ±0.57	14.4 ±0.34	14.4 ±0.38
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79.3 ± 1.36	70.7 ± 2.44*	76.2 ± 1.94	79.4 ± 1.83*
Альбумины -«-, г/л	30.1 ±0.74	19.9 ±0.86*	23.2 ±0.98**	25.0 ± 1.33**
Глобулины -«-, г/л	49.2 ± 1.66	50.9 ±2.42	53.0 ±2.17	54.4 ±2.23
Альбумин/глобулиновый индекс	0.63 ± 0.032	0.39 ± 0.028*	0.45 ±0.031*	0.47 ±0.036*
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.78 ± 0.089	2.19 ±0.165	2.08 ±0.161	2.17 ±0.133
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.24 ± 0.065	2.71 ±0.140*	2.47 ±0.104	2.28 ± 0.135*
Коэффициент де Ритиса	1.31 ±0.07	1.26 ±0.09	1.20 ±0.137	1.11 ± 0.063
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	683.6 ±25.3	715.7 ±59.1	786.8 ±59.9	760.3 ±34.3
Восстановленный глутатион в эритроцитах, ммоль/л	1390.0 ±86.0	1580.0 ±91.0	1640.0 ±97.0	1660.0 ±93.0
АДФ в эритр., ммоль/л	0.344 ± 0.035	0.405 ± 0.099	0.382 ±0.54	0.388 ± 0.072
АТФ в эритр., ммоль/л	0.490 ± 0.036	0.379 ± 0.083	0.444 ± 0.047	0.479 ±0.051
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.86 ±0.053	0.602 ±0.118*	0.640 ± 0.066	0.780 ± 0.023
Коэффициент АТФ/АДФ	1.54 ±0.153	0.89 ±0.130*	1.20 ± 0.250	1.44 ±0.308
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.769 ± 0.022	0.827 ±0.194	0.820 ±0.174	0.867 ±0.100

Таблица 19

Показатели состояния организма белых крыс, получавших в течение 4 недель глутаминат натрия (ГН) или сапаралом после подострого отравления **CrC1з** в дозе 50 мг/кг ($x \pm s_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс			
	Контроль	Без лечения	Лечение ГН	Лечение сапара-лом
Масса тела исходная, г	224.5 ±7.03	227.0 ±6.63	208.8 ±7.94	232.5 ±8.51
Масса тела после затравки, г	242.0 ±7.83	238.9 ±8.74	241.4 ± 13.16	265.0 ± 10.77
Эритроциты, 10^{12}/л	6.76 ± 0.066	6.65 ±0.120	6.43 ±0.175	6.68 ±0.150
Гемоглобин в крови, г/л	15.2 ±0.23	14.9 ±0.59	14.0 ± 0.43*	14.7 ±0.34
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79.3 ± 1.36	75.7 ±3.40	81.0 ±3.51	85.8 ±4.10
Альбумины -«-, г/л	30.1 ±0.74	24.8 ± 1.93*	26.2 ± 0.96*	26.3 ±0.88*
Глобулины -«-, г/л	49.2 ± 1.66	50.9 ± 1.99	54.8 ±3.41	59.5 ±4.61
Альбумин/глобулиновый индекс	0.63 ± 0.032	0.49 ±0.033*	0.49 ±0.038*	0.46 ± 0.046*
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.78 ± 0.089	1.96 ±0.189	2.13 ± 0.236	2.08 ±0.221
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.24 ± 0.065	2.14 ± 0.089	2.35 ± 0.082	2.11 ±0.128
Коэффициент де Ритиса	1.31 ±0.07	1.14 ±0.081	1.05 ±0.104*	1.05 ± 0.092*
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	683.6 ±25.3	790.0 ±50.9	904.3 ±48.0*	909.5 ±110.8
Восстановленный глутатион в эритроцитах, мкмоль/л	1390.0 ±86.0	1940.0 ± 154.0*	1920.0 ± 223.0*	1750.0 ± 97.0*
АДФ в эритр., ммоль/л	0.344 ± 0.035	0.268 ± 0.032	0.312 ± 0.062	0.311 ± 0.030
АТФ в эритр., ммоль/л	0.490 ± 0.036	0.384 ± 0.038*	0.463 ± 0.054	0.389 ±0.051
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.86 ± 0.053	0.653 ± 0.058*	0.735 ±0.119	0.700 ± 0.066
Коэффициент АТФ/АДФ	1.54 ±0.153	1.36 ±0.128	1.78 ±0.413	1.28 ±0.172
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.769 ± 0.022	0.796 ±0.014	0.821 ±0.031	0.780 ±0.016

Sulfatonic®

Таблица 20

Показатели крыс, подвергавшихся однократному введению $МпС1_2$ (40 мг/кг) после 2-недельного профилактического применения глутамината натрия (ГН) и сапарала ($\bar{x} \pm з_{\bar{x}}$)

Показатели	Группы крыс				
	Контроль	$МпС1_2$	$МпС1_2$ + ГН	$МпС1_2$ + сапарал	$МпС1_2$ + ГН + сапарал
Масса тела, г	204.2 ±4.54	189.6 ±4.82	190.8 ±5.14	195.4 ±4.96	192.9 ±3.31
СПП, сек	12.7 ± 1.49	14.8 ± 1.81	16.0 ±2.97	15.1 ±2.48	12.3 ± 1.12
Лейкоциты, 10^9/л	16.36 ± 1.47	17.39 ± 0.635	19.46 ±2.830	16.06 ± 1.194	21.50 ±5.084
Эритроциты, 10^{12}/л	5.99 ±0.30	5.29 ±0.17*	5.49 ±0.15	5.82 ±0.32	5.77 ±0.32
Гемоглобин, г/л	14.47 ±0.35	14.78 ±0.49	15.29 ±0.56	14.95 ±0.35	15.03 ±0.55
Активность АлТ в сыворотке, ммоль/ч л	2.30 ±0.25	8.66 ± 1.06*	10.46 ± 0.47*	9.5- ±0.55*	9.69 ± 0.52*
Активность АсТ в сыворотке, ммоль/ч л	2.56 ±0.06	3.99 ±0.14*	4.04 ±0.12*	3.85 ±0.10*	3.87 ±0.13*
Коэффициент де Ритиса	1.21 ±0.110	0.54 ± 0.080*	0.39 ±0.014*	0.42 ±0.023*	0.41 ± 0.027*
Восстановленный глутатион в эритроцитах, мкмоль/л	1690.0 ±70.0	2010.0 ±80.0	2060.0 ± 140.0	2050.0 ±90.0	2090.0 ±70.0
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимф.	732.2 ±35.0	730.7 ±49.3	643.7 ±74.1	716.2 ±25.0	754.3 ±55.1
АДФ в эритр., ммоль/л	0.355 ± 0.038	0.429 ± 0.072	0.510 ±0.051*	0.461 ± 0.045	0.426 ± 0.049
АТФ в эритр., ммоль/л	0.581 ± 0.044	0.360 ± 0.059*	0.510 ± 0.036	0.459 ±0.032*	0.392 ±0.081*
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.936 ± 0.040	0.789 ±0.103	1.02 ± 0.082	0.920 ± 0.030	0.818 ±0.118
Коэффициент АТФ/АДФ	1.73 ± 0.242	0.94 ±0.182*	1.00 ± 0.065*	1.07 ±0.186*	0.93 ±0.148*
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.810 ±0.018	0.73 ± 0.026*	0.750 ± 0.008*	0.751 ±0.020*	0.753 ± 0.035

Sulfatonic®

Таблица 21

Показатели состояния организма белых крыс, подвергавшихся 5-недельной затравке $МпС1_2$ (20 мг/кг в/бр.) в сочетании с профилактическим введением глутамината натрия (ГН) и сапарала ($x \pm з_x$)

Показатели			"руппы крыс		
	Конт роль	$МпС1_2$	$МпС1_2$ + ГН	$МпС1_2$ + сапарал	$МпС1_2$ + ГН + сапарал
1	2	3	4	5	6
Масса тела исходная, г	208.5 ± 10.50	209.6 ±6.60	194.0 ±3.99	207.5 ±3.95	212.0 ±5.28
Масса тела в конце опыта, г	225.5 ± 11.60	220.4 ±8.07	219.0 ±4.83	218.0 ±6.20	230.0 ±6.03
СПП, сек	11.0 ± 1.06	9.0 ±0.94	10.4 ± 1.35	8.4 ± 1.89	12.4 ±2.08
Лейкоциты, 10^9/л	13.39 ± 0.567	13.95 ± 1.217	11.97 ± 0.826	12.71 ± 0.885	15.61 ±0.07
Эритроциты, 10^{12}/л	6.41 ± 0.230	6.35 ±0.118	6.75 ±0.125	6.61 ±0.216	6.59 ±0.150
Гемоглобин в крови, г/л	15.2 ±0.31	13.4 ± 0.42*	13.2 ±0.55*	13.2 ± 0.72*	12.6 ± 0.67+
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79.4 ± 1.74	72.5 ± 1.35*	75.2 ± 1.97	77.1 ±2.67	73.4 ± 1.71
Альбумины -«-, г/л	31.3 ±0.86	33.8 ±0.96	33.9 ± 1.18	32.8 ± 1.45	30.1 ± 1.22
Глобулины -«-, г/л	47.7 ± 1.31	38.7 ± 1.71*	41.3 ± 1.62	46.7 ± 1.85*	41.8 ±2.26
Альбумин/глобулиновый индекс	0.67 ± 0.025	0.84 ± 0.039*	0.80 ± 0.036*	0.70 ±0.042*	0.73 ± 0.047
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.79 ±0.091	2.17 ±0.199	2.02 ±0.148*	2.06 ±0.172	1.93 ±0.180
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.21 ± 0.055	2.27 ±0.110	2.35 ± 0.096	2.40 ± 0.061	2.33 ± 0.080
Коэффициент де Ритиса	1.24 ± 0.057	1.10 ± 0.078	1.17 ± 0.080	1.23 ± 0.099	1.27 ±0.120
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	773.8 ±21.6	853.1 ±27.6*	894.0 ± 36.0*	903.1 ±25.5*	885.8 ±21.1*
Восстановленный глутатион в эритроцитах, мкмоль/л	1720.0 ±79.0	1950.0 ±61.0*	2090.0 ±63.0*	1960.0 ± 76.0*	1960.0 ±37.0*
АМФ в эритр., ммоль/л	0.312 ± 0.030	0.433 ±0.129*	0.447 ± 0.20*	0.415 ± 0.027	0.481 ± 0.044
АДФ в эритр., ммоль/л	0.414 ± 0.049	0.406 ± 0.027	0.431 ± 0.053	0.425 ± 0.063	0.462 ±0.018
АТФ в эритр., ммоль/л	0.380 ± 0.043	0.277 ± 0.026*	0.274 ± 0.039*	0.370 ± 0.048	0.340 ±0.038
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.966 ±0.106	0.954 ±0.105	0.929 ±0.919	1.06 ± 0.099	1.15 ±0.083

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 21

Коэффициент АТФ/АДФ	0.96 ±0.145	0.69 ± 0.056	0.67 ± 0.091	0.99 ±0.156	0.75 ± 0.097
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.635 ± 0.037	0.532 ± 0.057	0.567 ± 0.059	0.570 ± 0.057	0.520 ±0.066

Sulfatonic®

Показатели состояния организма белых крыс, получавших в течение 4 недель глутаминат натрия (ГН) и сапаралом после подострой затравки МпСЬ в дозе 20 мг/кг (х ± Бх)

Показатели	/руппы крыс				
	Конт-роль	Без лечения	Лечение ГН	Лечение сапаралом	Лечение ГН + са-паралом
Масса тела исходная, г	231.0 ±7.77	223.3 ±6.24	227.7 ± 11.0	233.5 ±7.66	229.0 ±5.87
Масса тела в конце опыта, г	244.0 ±9.24	237.9 ±5.08	237.3 ±9.86	250.0 ±8.09	246.3 ±5.78
Эритроциты, 10^{12}/л	6.41 ±0.23	6.18 ±0.26	6.18 ±0.31	6.34 ±0.27	5.76 ±0.43
Гемоглобин в крови, г/л	15.2 ±0.31	15.5 ±0.33	15.88 ±0.19 '	15.2 ±0.29	15.5 ±0.30
Общий белок в сыворотке крови, г/л	79.4 ± 1.74	78.6 ± 1.44	85.0 ±2.80	75.6 ± 1.72	74.6 ± 1.96
Альбумины —«-, г/л	31.3 ±0.86	30.1 ± 1.19	33.1 ±2.29	31.7 ±0.77	29.4 ±2.09
Глобулины -«-, г/л	47.7 ± 1.31	48.6 ± 1.29	51.9 ± 1.67	43.9 ± 1.68	47.0 ± 1.98
Альбумин/глобулиновый индекс	0.67 ± 0.025	0.63 ± 0.083	0.64 ± 0.050	0.73 ± 0.040	0.60 ± 0.070
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.79 ± 0.091	1.95 ±0.12	1.94 ±0.13	1.68 ±0.08	1.66 ±0.11
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.21 ±0.05	2.04 ± 0.06*	2.12 ±0.08	1.92 ± 0.07*	2.03 ±0.14
Коэффициент де Ритиса	1.24 ±0.06	1.07 ± 0.05*	1.13 ±0.09	1.10 ±0.04	1.24 ±0.08
Восстановленный глутатион в эритроцитах, мкмоль/л	1720.0 ±80.0	1650.0 ±80.0	1720.0 ±60.0	1650.0 ±90.0	1490.0 ± 80.0
Активность СДГ, к-во гранул в 50 лимфоцитах	773.8 ±21.6	688.2 ±23.8*	766.2 ±29.7*	727.4 ±22.1	789.5 ± 26.4*
АМФ в эр игр., ммоль/л	0.312 ± 0.030	0.235 ±0.015*	0.263 ±0.08	0.256 ± 0.043	0.209 ± 0.049
АДФ в эритр., ммоль/л	0.414 ± 0.049	0.386 ± 0.073	0.496 ± 0.078	0.398 ± 0.077	0.484 ±0.100
АТФ в эритр., ммоль/л	0.380 ± 0.043	0.355 ± 0.040	0.428 ±0.06	0.348 ±0.051	0.381 ±0.065
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.966 ±0.106	0.909 ±0.120	1.10 ±0.09	[1] 1.00 ± 0.093	1.04 ±0.120
Коэффициент АТФ/АДФ	0.96 ±0.145	0.93 ±0.193	0.98 ± 0.253	0.87 ± 0.267	0.83 ±0.330
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.635 ± 0.037	0.623 ±0.051	0.626 ± 0.068	0.555 ± 0.047	0.627 ±0.070

Sulfatonic®

Таблица 23

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке (4 недели) ацетатом свинца в дозе 0.05 ЛД50 в сочетании с биопрофилактическим комплексом ($x \pm э_x$)

Показатели	Контроль	РЬ+ вода	РЬ + Комплекс
Масса тела исходная, г	210.0 ±7.40	219.5 ±4.91	211.0 ± 5.80
Масса тела в конце опыта, г	236.1 ±6.30	217.5 ±3.44	201.1 ±5.90
СПП, сек.	11.7 ±0.50	12.8 ± 1.20	12.8 ±0.9
«Норковый рефлекс», кол-во загляд. за 3 мин.	7.2 ±0.90	9.5 ± 0.60*	9.4 ± 1.40
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.61 ±0.10	1.97 ±0.31*	2.46 ± 0.60
Длительность гексеналового сна, мин.	45.3 ±3.9	41.4 ± 3.01	50.6 ±3.10
Гемоглобин крови, г/л	128.1 ±2.40	81.9 ± 1.90*	82.6 ±4.60*
Эритроциты, 10 /л	5.89 ±0.20	4.10 ±0.20*	4.2 ± 0.30*
Ретикулоциты, ‰	23.4 ± 1.80	178.8±13.45*	154.9 ±24.30*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	89.0 ± 1.70	73.1 ±2.15*	77.2 ±3.30*
Альбумины -«-, г/л	37.4 ± 1.50	30.64 ± 1.91*	25.7 ± 1.60*
Глобулины -«-, г/л	51.7 ±2.20	42.5 ± 2.50*	51.5 ±2.61*
Альбумин/глобулиновый индекс	0.74 ± 0.06	0.76 ± 0.09	0.51 ±0.04**
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.31 ±0.20	1.86 ± 0.16	2.24 ±0.18
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.07 ± 0.20	2.12 ±0.20	1.96 ±0.20
Коэффициент де Ритиса	1.23 ±0.12	0.90 ±0.15	1.25 ±0.15
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	2.4 ±0.1	2.8 ±0.1*	2.4 ± 0.1*
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	544.9 ± 19.2	414.0 ±7.02*	515.6 ± 14.1*
8-АЛК в моче, мкмоль/л	26.8 ± 4.3	357.0 ±37.1*	278.9 ±32.8*
8-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.84 ± 0.20	10.8 ±0.66*	9.71 ± 1.20*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	199.8 ±23.7	1522.3±242.6*	887.6 ± 121.9*
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	5.9 ±0.60	45.7 ±6.29*	29.5 ±4.50*
Кальций в сыворотке крови, мкмоль/л	2.02 ± 0.07	1.71 ±0.04*	2.18 ±0.10*
Свинец в крови, мкг/мл	0.3 ±0.1	5.02 ±0.71*	2.09 ± 0.27**
Свинец в моче, мкг/сут. кол-во	1.87 ±0.7	35.8 ±3.6*	44.2 ±4.5*
Свинец в костной ткани, мг/г	не обнар.	0.42 ±0.026*	0.36 ±0.025*

Sulfatonic®

Таблица 24

Показатели состояния организма крыс ($x \pm s_x$), подвергавшихся субхронической затравке (6 недель) ацетатом свинца в дозе 0.04 ЛД50 в сочетании с приемом пектина (1-я повторность)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	РЬ	РЬ + Пектин
Масса тела исходная, г	191.9 ± 10.7	190.0 ±8.9	190.0 ± 11.8
Масса тела в конце опыта, г	226.3 ± 6.2	203.1 ± 12.1	200.0 ± 11.2
СПП, сек.	12.4 ± 1.4	13.4 ± 1.7	15.7 ± 1.3
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.57 ± 0.24	1.68 ±0.10*	2.08 ± 0.04*
Длительность гексеналового сна, мин.	76.0 ±8.0	61.0 ±3.5	43.0 ± 3.8**
Гемоглобин крови, г/л	127.9 ±2.1	87.9 ±5.4*	90.8 ±3.6*
Эритроциты, 10^{12}/л	4.83 ±0.15	4.11 ±0.18*	4.07 ± 0.09*
Ретикулоциты, **‰**	36.0 ±5.0	119.0 ± 13.0*	95.0 ±8.0*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	82.2 ± 2.7	78.4 ± 1.0	68.4 ±3.9*
Альбумины -«-, г/л	36.5 ± 1.3	31.84 ± 1.40*	30.3 ± 2.2*
Глобулины -«-, г/л	45.7 ±3.9	46.6 ± 1.8	38.1 ± 2.3*
Альбумин/глобулиновый индекс	0.83 ± 0.09	0.70 ± 0.06	0.80 ± 0.04
Активность АлТ в сыво ротке крови, ммоль/ч л	1.23 ±0.09	1.35 ±0.06	1.14 ±0.07
Активность АсТ в сыво ротке крови, ммоль/ч л	1.79 ±0.03	2.09 ±0.02*	1.93 ± 0.03«
Коэффициент де Ритиса	1.50 ±0.09	1.56 ±0.07	1.71 ±0.10
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	544.1 ± 16.9	473.1 ±24.7*	499.2 ±35.7
5-АЛК в моче, мкмоль/л	41.7 ± 8.9	377.7 ±48.7*	392.0 ±48.1*
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.54 ±0.11	6.0 ± 0.62*	5.9 ± 1.23*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	237.8 ±75.1	1669.7±181.5*	1671.0±242.2*
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	3.9 ± 1.0	25.8 ±4.9*	25.5 ±6.2*
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4.07 ±0.13	3.91 ±0.12	3.78 ±0.12
АДФ в эритроцитах, ммоль/л	0.184 ±0.015	0.212 ±0.027	0.237 ±0.018*
АТФ в эритроцитах, ммоль/л	0.534 ±0.016	0.534 ±0.041	0.627 ± 0.094
Коэффициент АТФ/АДФ	2.99 ± 0.20	2.59 ±0.23	2.64 ±0.11
Сумма адениловых кислот, ммоль/л	0.718 ±0.029	0.746 ± 0.086	0.865 ± 0.086
Величина энергетического заряда эритроцитов	0.873 ±0.007	0.859 ±0.01	0.862 ± 0.004

Sulfatonic®

Таблица 25

Показатели состояния организма крыс ($x \pm s_x$), подвергавшихся субхронической затравке (4 недели) ацетатом свинца в дозе 0.05 ЛД50 в сочетании с приемом пектина (2-я повторность)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	РЬ	РЬ + Пектин
Масса тела исходная, г	210.0 ±7.40	219.5 ±4.91	202.5 ± 5.60
Масса тела в конце опыта, г	236.1 ±6.30	217.5 ±3.44	200.0 ± 4.90
СПП, сек.	11.7 ±0.50	12.8 ± 1.20	13.9 ±0.7
«Норковый рефлекс», кол-во загляд. за 3 мин.	7.2 ±0.90	9.5 ± 0.60*	8.3 ± 1.40
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.61 ±0.10	1.97 ±0.31*	1.93 ±0.20*
Длительность гексеналового сна, мин.	45.3 ±3.9	41.4 ± 3.01	43.6 ±2.20
Гемоглобин крови, г/л	128.1 ±2.40	81.9 ± 1.90*	75.8 ±4.20*
Эритроциты, 10 /л	5.89 ±0.20	4.10 ±0.20*	3.7 ±0.30*
Ретикулоциты, **‰**	23.4 ±1.80	178.8±13.45*	190.5 ±19.30*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	89.0 ± 1.70	73.1 ±2.15*	75.9 ±2.80*
Альбумины -«-, г/л	37.4 ± 1.50	30.64 ± 1.91*	29.9 ±2.20*
Глобулины -«-, г/л	51.7 ±2.20	42.5 ±2.50*	45.9 ± 1.80
Альбумин/гл обулиновый индекс	0.74 ± 0.06	0.76 ± 0.09	0.66 ±0.06
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.07 ± 0.20	2.12 ±0.20	1.82 ±0.26
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.31 ±0.20	1.86 ± 0.16	2.38 ±0.10*
Коэффициент де Ритиса	1.23 ±0.12	0.90 ±0.15	1.45 ±0.23
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	2.4 ±0.1	2.8 ± 0.1*	2.3 ±0.1*
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	544.9 ± 19.2	414.0 ±7.02*	437.0 ± 16.1*
5-АЛК в моче, мкмоль/л	26.8 ±4.3	357.0 ±37.1*	350.2 ±44.2
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.84 ± 0.20	10.8 ±0.66	10.1 ±2.20
Копропорфирин в моче, нмоль/л	199.8 ±23.7	1522.3±242.6*	1266.9±161.9*
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	5.9 ±0.60	45.7 ±6.29*	38.5 ±9.0*
Кальций в сыворотке, ммоль/л	2.02 ± 0.07	1.71 ±0.04*	1.86 ± 0.10
Свинец в крови, мкг/мл	0.3 ±0.1	5.02 ±0.71*	1.94 ±0.21**
Свинец в моче, мкг/сут. кол-во	1.87 ±0.7	35.8 ±3.6*	39.9 ±6.3*

Sulfatonic®

Таблица 26

Разность средних значение некоторых показателей интоксикации организма крыс в начале и конце опыта при использовании пектина (2-я повторность)

Показатели	Разность средних значений / группы животных		
	Контроль	РЬ	РЬ + пектин
Гемоглобин в крови, г/л	+ 2.5 ±4.20	-55.0 ±3.60	-53.0 ±7.5
Эритроциты, 10^{12}/л	+ 1.49 ±0.28	-0.74 ±0.21	-1.06 ±0.36
Ретикулоциты, ‰	- 8.4 ±3.80	+ 154.5 ± 13.50	+ 156.9 ± 19.6
Активность СДГ лимфоцитов, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	- 53.9 ± 19.7	-110.8 ± 19.3	- 135.2 ±22.4
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	+ 0.7 ± 1.0	+ 41.2 ±6.30	+ 33.6 ±9.04
8-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	+ 0.44 ± 0.2	+ 10.4 ±0.67	+ 9.6 ±9.61

Таблица 27

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке (6 недель) ацетатом свинца в дозе 0.04 ЛД50 в сочетании с приемом глутамината натрия (ГН) и пектина ($x \pm э_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Контроль	РЬ	РЬ + ГН + Пектин
Масса тела исходная, г	191.9± 10.7	190.0 ±8.9	190.0 ±8.6
Масса тела в конце опыта, г	226.3 ± 6.2	203.1 ± 12.1	201.3 ±9.5
СПП, сек.	12.4 ± 1.4	13.4 ± 1.7	11.4 ± 1.7
«Норковый рефлекс» кол-во загляд. за 3 мин.	7.1 ± 1.6	11.3 ±2.72	6.3 ± 1.9
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.57 ± 0.24	1.68 ±0.10*	1.43 ±0.10*
Длительность гексеналового сна, мин.	76.0 ± 8.0	61.0 ±3.5	78.0 ±3.0*
Гемоглобин в крови, г/л	127.9 ±2.1	87.9 ±5.4*	101.0 ± 2.8*«
Эритроциты, 10^{12}/л	4.83 ±0.15	4.11 ±0.18*	4.40 ± 0.20
Ретикулоциты, ‰	36.0 ±5.0	119.0 ± 13.0*	118.0 ± 18.0*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	82.2 ± 2.7	78.4 ± 1.0	76.0 ±2.6
Альбумины -«-, г/л	36.5 ± 1.3	31.84 ± 1.40*	31.7 ± 1.5*
Глобулины -«-, г/л	45.7 ±3.9	46.6 ± 1.8	44.3 ± 2.2
Альбумин/гл обулиновый индекс	0.83 ± 0.09	0.70 ±0.06	0.73 ± 0.05
Активность АлТ в сыво ротке крови, ммоль/ч л	1.23 ±0.09	1.35 ±0.06	1.31 ±0.07
Активность АсТ в сыво ротке крови, ммоль/ч л	1.79 ±0.03	2.09 ±0.02*	2.08 ±0.05*
Коэффициент де Ритиса	1.50 ±0.09	1.56 ±0.07	1.62 ± 0.11
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	544.1 ± 16.9	473.1 ±24.7*	529.3 ±28.1
5-АЛК в моче, мкмоль/л	41.7 ±8.9	377.7 ±48.7*	341.6 ±46.9
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.54 ±0.11	6.0 ± 0.62*	4.2 ± 0.44**
Копропорфирин в моче, нмоль/л	237.8 ±75.1	1669.7±181.5*	1533.3 ±507.1
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	3.9 ± 1.0	25.8 ±4.9*	22.9 ± 6.0
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4.07 ±0.13	3.91 ±0.12	3.78 ±0.06*
АДФ в эритроцитах, ммоль/л	0.184 ±0.96	0.212 ±0.027	0.194 ±0.29
АТФ в эритроцитах, ммоль/л	0.534 ±0.016	0.543 ± 0.041	0.520 ±0.046
Коэффициент АТФ/АДФ	2.99 ± 0.20	2.59 ±0.23	2.80 ± 0.24
Сумма алениловых кислот, ммоль/л	0.718 ±0.029	0.746 ± 0.086	0.714 ±0.075
Величина энергетического заряда эритроцитов.	0.873 ±0.007	0.859 ±0.01	0.866 ±0.007

Показатели состояния организма крыс, получавших пектиновый (свекловичный) энтеросорбент ($x \pm э_x$) в течение 5.5 недель

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс	
	Контроль	Пектин
Масса тела: исходная, г	197.5 ± 9.2	203.5 ±6.1
Масса тела после затравки, г	216.0 ±4.9	222.0 ±5.4
СПП, сек.	9.9 ± 0.90	12.3 ± 0.93
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	14.2 ± 1.21	14.5 ± 1.87
Гемоглобин в крови, г/л	156.6 ± 3.10	148.9 ±2.28
Эритроциты, 10 /л	5.07 ±0.07	4.8 ±0.13
Ретикулоциты, ‰	17.8 ±2.37	19.0 ± 1.06
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.27 ±0.16	2.85 ±0.19*
Длительность гексеналового сна, мин.	69.7 ±7.9	72.1 ±6.2
Общий белок в сыворотке крови, г/л	78.9 ±3.45	80.3 ± 1.32
Альбумины -«-, г/л	28.6 ± 1.4	30.5 ±2.3
Глобулины -«-, г/л	51.7 ± 3.0	50.4 ± 2.3
Альбумин/глобулиновый индекс	0.56 ± 0.04	0.62 ± 0.07
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.97 ±0.08	2.0 ±0.14
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.64 ±0.21	2.61 ±0.19
Коэффициент де Ритиса	0.78 ± 0.07	0.79 ±0.09
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	5.0 ±0.16	4.88 ± 0.24
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	579.7 ± 10.2	566.3 ± 14.2
БН-группы в сыворотке крови, ммоль/л	0.28 ± 0.02	0.33 ± 0.02
Восстановленный глутатион в гемолизате крови, ммоль/л	524.4 ± 22.4	582.6 ±24.3

Таблица 29

Содержание макро- и микроэлементов в крови (мкг/дл) белых крыс, подвергавшихся 6-недельной затравке ацетатом свинца в дозе 0.04 ЛД50 в сочетании с пектином ($x \pm з_x$)

Группа	Макро- и микроэлементы				
	ЪЪ	Си	Ре	Са	М§
Контроль	362.2 ±63.5	137.0 ±20.0	21743.3 ± 1784.2	2677.2 ±316.8	2214.0 ± 224.3
Свинец	238.0 ± 22.7	98.3 ±11.2	23510.0 ±2712.6	1466.6 ±220.1*	1593.6 ± 169.3*
Свинец + Пектин	344.4 ±31.8*	153.2 ± 14.2*	26596.7 ± 2256.3	3764.4 ± 154.7*	2946.4 ± 222.3*
Свинец + пектин + глутаминат	308.5 ± 18.3*	120.9 ±4.76	21925.7 ±1153.7	2187.9 ± 255.9	2203.9 ± 127.7*

Таблица 30

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке (4 недели) ацетатом свинца в дозе 0.05 ЛД50 в сочетании с приемом кальция ($x \pm э_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	РЬ	РЬ + Кальций
Масса тела исходная, г	210.0 ±7.40	219.5 ±4.91	218.0 ±7.30
Масса тела в конце опыта, г	236.1 ±6.30	217.5 ±3.44	201.0 ±3.70
СПП, сек.	11.7 ± 0.50	12.8 ± 1.20	12.7 ± 1.02
«Норковый рефлекс», кол-во загляд. за 3 мин.	7.2 ±0.90	9.5 ± 0.60*	5.7 ±0.90**
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.61 ±0.10	1.97 ±0.31*	2.43 ± 0.60
Длительность гексеналового сна, мин.	45.3 ±3.9	41.4 ±3.01	46.3 ±2.90
Гемоглобин крови, г/л	128.1 ±2.40	81.9 ± 1.90*	78.6 ±2.90*
Эритроциты, 10 /л	5.89 ±0.20	4.10 ±0.20*	3.98 ± 0.25*
Ретикулоциты, ‰	23.4 ± 1.80	178.8±13.45*	147.5 ±8.90*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	89.0 ± 1.70	73.1 ±2.15*	73.1 ±2.15*
Альбумины -«-, г/л	37.4 ± 1.50	30.64 ± 1.91*	25.7 ± 1.89*
Глобулины -«-, г/л	51.7 ±2.20	42.5 ±2.50*	43.5 ±3.04
Альбумин/глобулиновый индекс	0.74 ± 0.06	0.76 ±0.09	0.53 ±0.03*
Активность АсТ в сыво ротке крови, ммоль/ч л	2.31 ±0.20	1.86 ± 0.16	2.13 ±0.10
Активность АлТ в сыво ротке крови, ммоль/ч л	2.07 ± 0.20	2.12 ±0.20	1.75 ±0.10
Коэффициент де Ритиса	1.23 ±0.12	0.90 ±0.15	1.25 ±0.10
МДА всыворотке крови, ммоль/л	0.24 ±0.01	0.28 ±0.01*	0.23 ±0.01*
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	544.9 ±19.2	414.0 ±7.02*	449.9 ± 17.9*
5-АЛК в моче, мкмоль/л	26.8 ±4.3	357.0 ± 37.1*	271.6 ±25.3*
б-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.84 ± 0.20	10.8 ±0.66*	9.12 ±0.60*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	199.8 ±23.7	1522.3±242.6*	935.5±146.9**
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	5.9 ±0.60	45.7 ±6.29*	34.0 ±5.27*
Кальций в сыворотке, ммоль/л	2.02 ± 0.07	1.71 ±0.04*	1.79 ±0.08*
Свинец в крови, мкг/мл	0.3 ±0.1	5.02 ±0.71*	3.17 ±0.6 6**
Свинец в моче, мкг/сут. кол-во	1.87 ±0.7	35.8 ±3.6*	40.3 ±5.8*

Sulfatonic®

Разность средних значений некоторых показателей интоксикации организма крыс в начале и конце опыта при использовании
кальция (x ± Эх)

Показатели	Разность средних значений / группы животных		
	Контроль	РЬ	РЬ + кальций
Гемоглобин в крови, г/л	+ 2.5 ± 4.20	-55.0 ±3.60	-51.1 ±5.7
Эритроциты, 10^{12}/л	+ 1.49 ±0.28	-0.74 ±0.21	- 0.60 ± 0.029
Ретикулоциты, ‰	-8.4 ±3.80	+ 154.5 ±13.50	+ 115.3 ±9.3+
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	- 53.9 ± 19.7	-110.8 ± 19.3	- 101.2 ±24.2
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	+ 0.7 ± 1.0	+ 41.2 ±6.30	+ 29.2 ±5.3
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	+ 0.44 ± 0.2	+ 10.4 ±0.67	+ 8.60 ±0.61

Расстояние Махалонобиса («1» - мера удаленности групп друг от друга) для наборов специфических (Б), неспецифических (К) и всех (7) показателей

Таблица 32

Группы крыс	Группы крыс					
	РЬ	РЬ+ глутаминат	РЬ+ кальций	РЬ+ пектин	РЬ+ защитный комплекс	Контроль
РЬ		15.3 (8) 1.46 (Ы)	2.1 (8) 6.25 (]М)	2.9 (8) 5.82 (Ы)	14.22 (8) 12.83 (N0	51.6 (8) 22.5 (14)
РЬ+глута-минат	18.4 (О)		3.13 (8) 2.14 (14)	11.0 (8) 0.77 (Ы)	1.2 (8) 7.5 (N0	82.3 (8) 25.9 (И)
РЬ + кальций	15.2 (О)	9.63 (в)		2.14(8) 2.7 (Л)	2.7 (8) 9.18 (Ы)	94 (8) 12 (Н)
РЬ + пектин	13.7 (О)	19.11 (в)	12.3 (в)		7.9 (8) 1.8 (И)	57.5 (8) 7.06 (Ы)
РЬ + защитный комплекс	51.1 (О)	15.25 (в)	16.4 (в)	102 (в)		26.8 (8) 3.54 СЮ
Контроль	222 (О)	215 (в)	666 (в)	191 (в)	143 (в)	

Примечание. К специфическим показателям отнесены: гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, копропорфирин, дельта-АЛК и активность СДГ лимфоцитов; к неспецифическим - длительность гексеналового сна, общий белок, АсТ, коэффициент де Ритиса, МДА, кальций, норковый рефлекс

Sulfatonic®

Таблица 33

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке ацетатом свинца (4 недели) в сочетании с приемом меди ($x \pm s_x$)

Показатели	Группы крыс, получавшие			
	Воду	Медь	Свинец	Свинец + медь
Масса тела исходная, г	196.9 ± 12.7	201.2 ± 12.4	207.5 ±9.5	206.3 ± 10.7
Масса тела в конце опыта, г	217.5 ±8.6	225.6 ±5.7	212.5 ±5.3	223.1 ±7.2
СПП, сек.	11.0 ±0.64	12.2 ± 1.30	15.2 ± 0.82*	13.1 ± 1.25
Норковый рефлекс, кол-во заглядываний за 3 мин.	9.6 ±2.07	10.7 ±2.46	6.4 ±0.82	6.3 ± 1.05
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.57 ±0.28	2.45 ±0.37	2.59 ±0.52	2.48 ±0.34
Длительность гексеналового сна, мин.	119.6 ±5.03	120.1 ±2.43	120.1 ±8.70	124.6 ± 10.6
Гемоглобин крови, г/л	143.5 ±4.3	143.6 ± 14.4	91.0 ±9.3*	100.9 ±4.08*
Эритроциты, 10^{12}/л	4.5 ±0.12	4.7 ±0.13	3.7 ±0.31*	3.9 ±0.14*
Ретикулоциты, **‰**	26.2 ±4.54	27.3 ±4.14	113.5 ± 19.4*	92.6 ± 11.2*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	80.7 ± 1.49	80.2 ± 1.59	67.0 ± 1.26*	68.3 ± 1.54*
Альбумины -«-, г/л	28.9 ± 1.11	26.6 ±0.75	17.4 ± 1.55*	16.5 ± 0.96*
Глобулины -«-, г/л	51.8 ± 1.76	53.6 ±1.70	48.6 ± 1.97	51.9 ± 1.96
Альбумин/глобулиновый индекс	0.57 ±0.038	0.50 ± 0.024	0.37 ±0.05*	0.32 ±0.025*
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.49 ±0.12	2.52 ±0.07	2.96 ±0.15*	2.63 ±0.12
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.05 ±0.05	1.96 ±0.13	1.83 ±0.25	1.47 ±0.10*
Коэффициент де Ритиса	1.21 ±0.06	1.33 ±0.11	1.77 ±0.26	1.84 ±0.13*
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	648.9 ±25.6	657.4 ±30.4	512.4 ±25.9*	543.1 ±39.4
БН-группы в сыворотке крови, ммоль/л	0.42 ±0.019	0.41 ±0.016	0.38 ±0.015	0.41 ±0.014
Церулоплазмин в сыворотке крови, мг/л	357.0 ±38.7	126.0 ±26.3*	582.0 ± 110.2	458.0 ±33.4
6-АЛК в моче, мкмоль/л	20.3 ± 1.44	25.0 ±2.19	359.4 ± 121.1*	242.3 ±35.1*
6-АЛК в моче , мкмоль/сут кол-во	0.38 ±0.06	0.9 ± 0.09*	9.4 ± 0.84*	6.8 ±0.81*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	206.3 ±35.1	65.7 ± 12.7*	1268.4 ±491.2*	676.1 ±75.8*
Копропорфирин в моче, нмоль/сут.	3.5± 0.29	2.2±0.33 *	29.4±3.32*	21.6±3.73 *

Sulfatonic®

Таблица 34

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затраве АБ203(5 мг/кг, в/бр.) в течение 5.5 недель в сочетании с биопро- филатическим комплексом: глутаминат натрия (ГН), пектин, витамин В [($x \pm s_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс					
	Конт роль	АБгОз	А$2О3+ ГН	АЗ2О3 + вит. В[	А$2О3 + пектин	А$2О3 + ком-плекс
1	2	3	4	5	6	7
Масса тела исходная, г	197.5 ±9.2	199.5 ±5.6	199.0 ±6.7	197.0 ±6.4	195.0 ±5.4	202.0 ±6.4
Масса тела в конце опыта, г	216.0 ±4.9	225.5 ±4.4	222.5 ±7.3	226.0 ±7.6	227.8 ±7.3	232.5 ±8.6
СПП, сек.	9.9 ±0.90	11.6 ±0.48	11.8 ± 1.0	12.9 ± 1.14	9.3 ±0.7*	9.6 ±0.77*
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	14.2 ± 1.21	10.8 ±0.96	10.6 ±0.98	10.9 ± 1.18	12.0 ± 1.15	11.6 ±0.92
Гемоглобин крови, г/л	156.6 ±3.10	136.4 ±3.62*	124.1 ±4.97*	121.4 ±4.48*	122.9 ±3.9*	126.1 ±3.13*
Эритроциты, 10^{12}/л	5.07 ±0.07	4.7 ±0.14*	4.3 ±0.14*	4.2± 0.13**	4.2± 0.14**	4.5 ±0.08*
Ретикулоциты, ‰	17.8 ±2.37	13.8 ±2.3	14.1 ±2.15	17.2 ± 1.88	13.7 ± 1.77	13.5 ±2.84
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.27 ±0.16	1.91 ±0.18	2.0 ±0.15	1.71 ±0.10*	2.14 ±0.19	2.20 ±0.15
Длительность гексе-налового сна, мин.	69.7 ±7.9	91.3 ±3.5*	80.3 ±5.1	98.0 ±8.5*	71.2 ±6.2*	77.4 ±4.8*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	78.9 ±3.5	79.0 ± 1.4	75.2 ±2.6	81.3 ± 1.8	82.2 ± 1.9	77.5 ±2.1
Альбумины -«-, г/л	28.6 ± 1.4	35.2 ±2.1*	39.3 ±2.7*	31.4 ±2.4	39.4 ± 1.9*	31.8 ±2.2
Глобулины -«-, г/л	51.7 ±3.0	45.6 ±2.3 .	43.1 ±3.3	51.5 ±3.3	42.8 ± 1.5*	46.4 ±3.3
Альбумин/глобулиновый индекс	0.56 ±0.04	0.79 ±0.07*	0.95 ±0.13*	0.63 ±0.09	0.94± 0.07*	0.72 ±0.08
Активность АлТ в сыворотке крови, Ммоль/ч л	2.64 ±0.21	1.86 ±0.14*	1.77 ±0.15*	1.79 ±0.13*	1.77± 0.19*	1.92 ±0.17
Активность АсТ в сыворотке крови, Ммоль/ч л	1.97 ±0.08	1.67 ±0.09*	1.78 ±0.11	1.65 ±0.06*	1.83 ±0.12	1.80 ±0.09
Коэффициент де Ритиса	0.78 ±0.07	0.96 ±0.11	1.0 ±0.09	1.0 ±0.08*	1.17 ±0.18	1.0 ±0.12
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	5.0 ±0.16	4.5 ±0.27	4.2 ±0.22*	4.4 ±0.18*	4.0± 0.21*	4.1 ±0.21*
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	579.7 ± 10.2	387.5 ±11.3*	512.3± 17.2**	498.2± 17.8**	445.0± 12.2**	619.0± 31.4*

Таблица 35

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затраве АэгОз (4 мг/кг, в/бр.) в сочетании с биопрофилактическим комплексом: сапарал, пектиновый энтеросорбент, витаминно- минеральный препарат «Пиковит» ($x \pm s_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Группы крыс			
	Контроль	Контроль на биокомплекс	$A8_20_3$ + вода	$A\$_20$**З** + биокомплекс
Масса тела исходная, г	213.1±6.8	196.3±3.70	202.5±5.85	198.3±5.89
Масса тела в конце опыта, г	234.4±5.62	231.9±6.59	228.0±5.1	225.6±6.61
СПП, сек.	9.5±1.19	6.5±0.41*	9.6±1.14	9.3±1.04
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	10.3±1.33	16.li2.13*	15.1±1.75*	11.8±1.17
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.28±0.12	2.23±0.11	2.26±0.13	2.13±0.13
Длительность гексеналового сна, мин.	79.0±5.05	79.4±4.04	78.7±4.95	85.4±3.92
Гемоглобин крови, г/л	154.6±3.34	160.1±3.61	143.0±4.32*	147.1±3.0
Эритроциты, 10^{12}/л	4.8±0.20	4.64±0.21	4.24±0.17*	4.38±0.16
Ретикулоциты, **%o**	24.8±2.60	20.6±2.31	30.1±2.70	25.1±3.15
Нейтрофилы, %	37.0±0.88	32.7±3.36	53.4±3.56*	50.3±5.85*
Лимфоциты, %	59.0±0.75	64.3±4.11	45.5±3.43*	48.6±4.49*
Эозинофилы, %	4.0±0.25	3.0±0.93	1.1±0.23*	1.1±0.39*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	77.1±3.22	81.9±2.54	82.7±2.95	82.4±2.82
Альбумины -«-, г/л	30.6±2.15	35.8±1.86	32.4±1.55	31.5±2.14
Глобулины -«-, г/л	46.5±2.43	46.1±1.69	50.3±2.84	50.9±4.28
Альбумин/глобулиновый индекс	0.68±0.07	0.79±0.05	0.74±0.064	0.71±0.098
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.74±0.12	1.99±0.24	1.89±0.11	1.80±0.11
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.61±0.15	2.05±0.25	2.18±0.16	2.20±0.07*
Коэффициент де Ритиса	1.54±0.13	1.03±0.14*	1.20±0.09*	1.36±0.08
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4.67±0.20	5.1±0.17	4.79±0.097	4.57±0.14
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	724.3±28.0	715.3±16.2	633.5±39.7	627.1±30.9
8Н-группы в гемолизате крови, ммоль/л	0.32±0.016	0.35±0.045	0.43±0.02*	0.40±0.015*
Восстановленный глутатион в сыворотке крови, мкмоль/л	750.4±40.0		546.0±64.8*	528.1±52.8*
ПВК в крови, мкмоль/л	249.9±33.4		160.3±12.6*	185.5±24.4

Таблица 36

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке К2СГ2О7 (6 мг/кг, в/бр. 4 раза в неделю) в сочетании с биопрофилактическим комплексом: сапарал, пектиновый энтеросорбент, витаминно-минеральный препарат «Пиковит» (х ± Эх)

Sulfatonic®

Показатели	Контроль	$K_2Cr_2O_7$ + вода	$K_2Cr_2O_7$ + комплекс
Масса тела исходная, г	213.1±6.81	207.5±6.51	208.0±5.68
Масса тела в конце опыта, г	234.4±5.62	229.4±6.81	223.5±7.44
СПП, сек.	9.5±1.19	10.5±1.50	11.0±0.93
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	10.3±1.33	15.3±1.78*	9.3±0.58*
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.28±0.12	2.15±0.28	1.98±0.16
Длительность гексеналового сна, мин.	79.0±5.05	92.7±7.04	86.2±3.77
Гемоглобин крови, г/л	154.6±3.34	131.4±3.76*	138.5±4.55*
Эритроциты, 10 /л	4.8±0.20	3.8±0.16*	4.2±0.088*
Ретикулоциты, %о	24.8±2.60	34.6±4.34	34.5±3.91
Нейтрофилы, %	37.0±0.88	32.0±3.67	29.1±3.14*
Лимфоциты, %	59.0±0.75	64.6±3.92	65.9±2.66*
Эозинофилы, %	4.0±0.25	3.4±0.93	5.0±0.83
Общий белок в сыворотке крови, г/л	77.1±3.22	77.8±3.41	80.7±3.71
Альбумины -«-, г/л	30.6±2.15	32.5±2.56	28.5±2.56
Глобулины -«-, г/л	46.5±2.43	45.3±3.60	52.2±4.47
Альбумин/глобулиновый индекс	0.68±0.07	0.82±0.09	0.57±0.086
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.74±0.12	1.73±0.16	1.87±0.15
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.61±0.15	2.40±0.14	2.20±0.10*
Коэффициент де Ритиса	1.54±0.13	1.48±0.13	1.50±0.095
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4.67±0.20	4.40±0.19	4.40±0.13
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	724.3±28.0	537.5±29.4*	661.6±43.7
БН-группы в гемолизате крови, ммоль/л	0.32±0.016	0.40±0.022*	0.38±0.019*
Восстановленный глутатион в сыворотке крови, мкмоль/л	750.4±40.0	679.8±72.6	663.1±37.9

Sulfatonic®

Таблица 37

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся 6-недельной субхронической затравке комбинацией металлов (хром-свинец-мышьяк-кадмий) в сочетании с биопрофилактическим комплексом: сапарал, пектин, препарат «Пиковит» ($x \pm э_x$)

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	Комбинация металлов + вода	Комбинация металлов + биокомплекс
Масса тела исходная, г	213.1±6.81	224.0±4.26	223.3±6.89
Масса тела в конце опыта, г	234.4±5.62	218.5±3.55	218.3±4.76
СПП, сек.	9.5±1.19	10.7±1.04	11.6±0.88
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	10.3±1.33	16.0±1.97*	10.3±1.45*
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.28±0.12	1.75±0.04*	1.84±0.068*
Длительность гексеналового сна, мин.	79.0±5.05	96.3±8.26	85.3±4.25
Гемоглобин крови, г/л	154.6±3.34	134.8±3.73*	142.1±2.21*
Эритроциты, 10^{12}/л	4.80±0.20	4.5±0.24	4.7±0.24
Ретикулоциты, **‰**	24.8±2.60	37.6±3.04*	41.1±3.59*
Нейтрофилы, %	37.0±0.88	26.6±2.36*	36.3±2.17*
Лимфоциты, %	59.0±0.75	70.8±3.19*	60.6±1.59*
Эозинофилы, %	4.0±0.25	2.6±0.96	3.1±1.10
Общий белок в сыворотке крови, г/л	77.1 ±3.22	77.6±1.04	79.2±3.35
Альбумины -«-, г/л	30.6±2.15	32.2±1.13	31.3±1.63
Глобулины -«-, г/л	46.5±2.43	45.4±2.36	47.9±2.80
Альбумин/глобулиновый индекс	0.68±0.07	0.73±0.066	0.67±0.083
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.74±0.12	1.60±0.07	1.49±0.13
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	2.61±0.15	2.13±0.18	2.06±0.17*
Коэффициент де Ритиса	1.54±0.13	1.40±0.12	1.43±0.15
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4.67±0.20	4.0±0.12*	4.40±0.10*
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	724.3±28.0	614.6±25.3*	743.5±54.5*
БН-группы в гемолизате крови, ммоль/л	0.32±0.016	0.40±0.018*	0.41±0.013*
Восстановленный глутатион в сыворотке крови, мкмоль/л	750.4±40.0	582.8±58.4*	709.7±96.6
Копропорфирин в моче, нмоль/л	173.4±39.2	176.8±6.70	155.1±7.85
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	6.9±1.23	6.9±0.46	6.75±0.50
5-АЛК в моче, мкмоль/л	4.8±0.66	16.5±1.06	15.0±0.65
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол- во	0.61±0.06	0.67±0.04	0.57±0.05
ПВК в крови, мкмоль/л	249.9±33.4	189.7±11.1	167.5±29.7

Таблица 38

Sulfatonic®

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся 6-недельной затравке комбинацией металлов (медь-свинец- мышьяк-кадмий) в сочетании с введением биопрофилактических комплексов препаратов: БПК-1 - глутаминат натрия, пектин, кальций, "Пиковит" и БПК-2 - сапарал, пектин, кальций, "Пиковит" (х + $Б_х$)

Показатели	Контроль	Комбинация металлов 6 недель	Комбинация металлов + БПК-1	Комбинация металлов + БПК-2
1	2	3	4	5
Масса тела исходная, г	206.5±5.48	195.017.52	202.514.97	201.415.95
Масса тела в конце опыта, г	220.5±6.14	217.517.94	224.415.03	216.415.95
СПП, сек.	8.80+0.40	5.7410.56*	8.4011.34	13.5012.08**
Норковый рефлекс, кол-во загляд.за 3 мин.	5.6010.31	4.2010.70	3.7510.27*	5.6310.73
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.60±0.17	2.2010.07*	2.3010.08	2.1410.09*
Длительность гек-сеналового сна, мин.	120.0+8.78	113.014.72	92.317.38**	81.613.82**
Гемоглобин крови, г/л	150.212.9	147.712.6	150.314.8	154.015.4
Эритроциты, 10^{12}/л	6.49+0.14	6.7210.18	6.3810.12	6.5210.25
Ретикулоцты, **‰**	23.711.92	24.511.89	24.011.02	25.712.90
Нейтрофилы, %	24.312.60	24.811.52	25.913.17	27.112.31
Лимфоциты, %	73.8+2.48	71.911.70	70.313.12	69.4+2.46
Эозинофилы, %	2.0+0.24	3.410.76	3.810.58*	3.410.46*
Общий белок в сыворотке крови, г/л	86.7+3.10	87.912.48	81 .911.7	82.411.75
Альбумины -"-, г/л	35.4+2.91	40.111.19	33.9ll.20*	39.711.26
Глобулины -"-, г/л	51.2+3.22	47.812.21	48.011.59	42.712.02
Альбумин/глобулино-выи индекс	0.71+0.08	0.8510.05	0.7110.04*	0.9410.07*
Активность АлТ, в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.8010.079	1.9110.064	2.1110.089	1.89+0.130
Активность АсТ, в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.4910.051	1.5210.051	1.7610.063**	1.53+0.026
Коэффициент де Ритиса	0.8310.030	0.8010.023	0.8410.024	0.82+0.056
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4.5010.14	4.3610.12	4.6510.09	4.40+0.21
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	529.2115.0	474.1123.0	535.8123.1	528.3+14.5

Sulfatonic®

Таблица 39

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся 10-недельной затравке комбинацией металлов (КМ): медь-свинец-мышьяк-кадмий в сочетании с введением биопрофилактического комплекса: глутаминат натрия, пектин, кальций, "Пиковит" (БПК-1) в различных режимах ($x \pm s_x$)

Показатели	Группы крыс					
	Контроль	КМ 10 нед.	КМ+ БПК-1 10 нед.	КМ 6 нед.с БПК-1 + разобщение 4 нед. с КМ и БПК-1	КМ 6 нед.с БПК-1 и разобщение 4 нед.с защитой БПК-1	КМ 6 нед.с защитой БПК- 1 и 4 нед. без защиты
1	2	3	4	5	6	7
Масса тела исходная на 6 недель, г	219.4 ±3.3	226.2 ±8.9	204.4 ±3.8	208.8 ± 1.90	208.8 ±4.4	215.6 ±5.0
Масса тела в конце опыта, г	216.3 ± 1.3	217.5 ±8.9	219.4 ±3.3	218.1 ±5.6	216.3 ±4.1	221.3 ±7.7
СПП, сек.	10.3 ± 1.26	11.4 ±0.72	11.2 ±0.88	11.2 ±1.0	11.8 ±0.52	11.6 ± 1.2
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	5.6 ±0.31	5.5 ±0.80	6.0 ±0.59	9.6 ± 1.29**	5.5 ± 1.18	7.8 ± 1.6
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.7 ±0.09	2.4 ±0.05*	2.2 ±0.05*	2.4 ±0.13	2.61 ±0.15	2.5 ±0.07
Длительность гексеналового сна, мин.	76.6 ±11.4	58.4 ±4.0	54.9 ±3.27	79.0 ±8.05*	60.3 ±3.55	58.0 ±4.14
Гемоглобин крови, г/л	150.2 ±2.96	160.4 ±5.12	152.1 ± 1.9	146.1 ±2.30*	154.4 ±2.2	147.9 ±3.36
Эритроциты, 10^{12}/л	5.3 ±0.47	5.7 ±0.28	5.35 ±0.27	5.82 ±0.40	5.8 ±0.42	5.7 ±0.44
Ретикулоциты, ‰	32.8 ±2.51	34.6 ±4.94	36.8 ±2.46	35.2 ±4.61	32.9 ±3.48	34.9 ±3.15
Лимфоциты, %	75.3 ± 1.37	77.6 ±2.17	75.0 ±0.65	74.9 ±2.66	74.4 ± 1.41	69.8 ±1.05**
Нейтрофилы, %	21.3 ± 1.81	18.1 ± 1.53	19.6 ± 1.48	19.5 ±2.63	22.1 ± 1.29	26.2 ±0.75**
Эозинофилы, %	3.4 ±0.63	4.3 ±0.70	5.42 ±0.96	5.8 ±0.83*	3.6 ±0.68	3.8 ± 1.03
Общий белок в сыворотке крови, г/л	77.7 ±0.97	71.5 ± 1.65*	74.7 ± 1.55	76.3 ±2.26	77.2 ± 1.91	75.4 ± 1.44
Альбумины -"-, г/л	35.5 ±2.06	30.8 ± 1.75	29.4 ±2.28	35.5 ± 1.57	34.6 ± 1.79	31.5 ± 1.68
Глобулины -"-, г/л	42.0 ±2.16	40.8 ±2.62	44.6 ±3.04	42.0 ±2.50	42.7 ±2.26	37.3 ±4.67
Альбумин/глобулиновый индекс	0.87 ±0.091	0.79 ± 0.096	0.68 ±0.086	0.84 ± 0.089	0.84 ±0.087	0.73 ±0.08

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 39

1	2	3	4	5	6	7
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.67 ±0.076	2.04 ±0.071*	1.90 ±0.14	1.80 ± 0.049	2.0± 0.094*	2.10 ± 0.076*
Активность АсТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.54 ±0.048	1.63 ± 0.044	1.6 ± 0.062	1.6 ± 0.039	1.6 ±0.039	1.7 ±0.037
Коэффициент де Ритиса	0.89 ±0.028	0.8 ±0.018*	0.8 ±0.023*	0.9 ± 0.024*	0.8 ±0.03*	0.8 ±0.034*
МДА в сыворотке крови, ммоль/л	4.4 ±0.13	4.1 ±0.16	4.38 ±0.19	4.4 ±0.21	4.28 ±0.18	4.33 ±0.14
Активность СДГ, кол-во гранул в 50 лимфоцитах	529.2 ± 15.0	462.5 ±22.5	557.8 ±38.0	505.3 ±24.9	513.3 ±17.6	451.0 ± 13.4*
БН-группы в сыво ротке крови, ммоль/л	0.36 ±0.02	0.37 ±0.014	0.31 ± 0.042	0.32 ± 0.029	0.35 ±.044	0.30 ±0.034
Восстановленный глутатион в гемоли-зате крови, ммоль/л	626.4 ±58.8	712.8 ± 69.24	879.3 ± 99.9*	714.1 ± 119.4	927.1 ±97.9*	719.1 ±57.4
Копропорфирин в моче, нмоль/л	119.3 ± 15.8	330.8 ± 107.9	185.9 ±53.7	151.7 ±44.1	193.4 ±39.5	335.8 ±63.2
Копропорфирин в моче, нмоль/сут. кол-во	2.55 ±0.18	6.36 ± 1.44*	4.33 ±0.96	2.66 ± 0.77*	5.0 ±1.10	7.6 ± 1.27*
8-АЛК в моче, мкмоль/л	23.1 ±2.58	32.0 ±4.82	27.4 ±2.71	23.7 ±3.52	20.4 ±2.36*	19.9 ±3.61
8-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.50 ±0.11	0.73 ±0.15	0.73 ±0.26	0.58 ±0.11	0.57 ±0.11	0.57 ±0.18
Креатинин в моче, мкмоль/л	2.12 ±0.28	2.34 ±0.26	1.8 ±0.26	1.8 ±0.21	2.1 ±0.30	1.9 ±0.28
Креатинин в моче, мкмоль/сут. кол-во	47.7 ±4.16	48.9 ±3.40	47.3 ±7.17	35.8 ±4.25*	52.0 ±5.62	46.2 ±5.61
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2.37 ±0.056	2.26 ± 0.046	2.3 ±0.053	2.32 ± 0.063	2.5 ±0.11	2.4 ± 0.046

Таблица 40

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся 10-недельной затравке комбинацией металлов (КМ):, медь-свинец-мышьяк-кадмий в сочетании с введением биопрофилактического комплекса сапарал, пектин, кальций, "Пиковит" (БПК-2) в различных режимах ($x \pm Б_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Контроль	КМ 10 нед.	КМ+ БПК-2 10 нед.	КМ 6 нед. с БПК-2 + разобщение 4 нед. с КМ и БПК-2	КМ 6 нед. с БПК-2 + разобщении е 4 нед с защитой БПК-2	КМ 6 нед. с защитой БПК-2 +4нед без защиты
1	7	2	3	4	5	6
Масса тела на 6 недель, г	219.4 ±3.3	226.3 ±8.9	211.3 ±8.4	220.6 ±7.9	216.3 ±5.9	201.3 ±3.1
Масса тела в конце опыта, г	216.3 ± 1.3	217.5 ±8.9	213.8 ±8.1	219.4 ±9.2	223.8 ±5.6	210.0 ±4.1
СПП, сек.	10.3 ± 1.26	11.4 ±0.72	10.8 ±0.78	10.2 ±1.16	10.4 ±0.7	10.1 ± 1.44
Норковый рефлекс, кол-во загляд. за 3 мин.	5.6 ±0.31	5.5 ±0.80	7.4 ± 1.65	8.9 ± 1.11**	9.3 ± 1.49**	6.9 ± 1.42
Длительность засыпания под гексеналом, мин.	2.7 ± 0.09	2.4 ±0.05*	2.68 ±0.22	2.7 ±0.13	2.6 ±0.23	2.5 ±0.13
Длительность гексеналового сна, мин.	76.6 ± 11.4	58.4 ±4.0	53.5 ±5.27	66.0 ±8.17	59.6 ±5.51	55.8 ±2.72
Гемоглобин Крови, г/л	150.2 ±2.90	160.4 ±5.12	145.9 ± 1.74*	150.6 ±5.0	149.0 ±4.62	139.6 ± 5.74*
Эритроциты, 10^{12}/л	5.3 ±0.47	5.7 ±0.28	5.6 ±0.36	5.7 ±0.41	5.8 ±0.26	5.4 ±0.26
Ретикулоциты, **%0**	32.8 ±2.51	34.6 ±4.94	36.7 ± 1.69	33.3 ±7.34	28.8 ±3.20	46.3 ±6.39
Лимфоциты, %	75.3 ± 1.37	77.6 ±2.17	80.8 ±2.67	74.6 ±1.58	71.2 ±1.92	79.4 ±2.18
Нейтрофилы, %	21.3 ± 1.81	18.1 ± 1.53	16.1 ±2.40	19.6 ±1.15	23.1 ± 1.02*	16.8 ±2.52
Эозинофилы, **%**	3.4 ±0.63	4.3 ±0.70	3.1 ±0.79	5.6 ± 1.2	4.9 ± 1.27	3.6 ± 1.1
Общий белок в сыворотке крови, г/л	77.7 ±0.97	71.5 ᶜ ± 1.65*	75.9 ± 1.47	77.6 ± 1.34*	74.3 ± 1.15*	78.7 ± 2.20*
Альбумины -«-, г/л	35.5 **±2**.06	30.8 ± 1.75	29.7 ±2.29	35.1 ±1.88	32.0 ±2.37	28.1 ± 2.29*
Глобулины -«-, г/л	42.0 ±2.16	40.8 ±2.62	46.8 ±2.79	42.5 ±2.36	42.3 **±2**.26	50.7 ± 2.84**

Sulfatonic®

Продолжение таблицы 40

1	2	3	4	5	6	7
Альбумин / Глобулиновый индекс	0.87 ±0.091	0.79 ± 0.096	0.67 ± 0.082	0.85 ± 0.085	0.78 ±0.091	0.58 ± 0.070*
Активность АлТ, в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.67 ± 0.070	2.04 ±0.071*	2.1 ±0.106*	1.8 ± 0.09*	1.9 ± 0.066*	1.94 ±0.069*
Активность АсТ, в сыворотке крови, ммоль/ч л	1.54 ± 0.048	1.63 ± 0.044	1.66 ± 0.052	1.59 ±0.06	1.57 ± 0.044	1.61 ±0.056
Коэффициент де Ритиса	0.89 ± 0.028	0.8 ±0.018*	0.8 ±0.023*	0.88 ±0.039	0.81 ± 0.026*	0.8 ±0.041
МДА в сыворотке крови, Ммоль/л	4.4 ±0.13	4.1 ±0.16	4.40 ±0.15	4.4 ±0.12	4.43 ±0.17	4.31 ±0.12
Активность СДГ, кол-во Гранул в 50 лимфоцитах	529.2 ± 15.0	462.5 ±22.5	453.4 ± 15.2*	401.9 ± 12.3*	459.3 ±38.8	439.8 ±24.9*
БН-группы в гемолизате, Ммоль/л	0.36 ±0.02	0.37 ±0.014	0.37 ± 0.027	0.35 ±0.021	0.38 ± 0.023	0.37 ±0.02
Восстановленный глутатион в сыворотке крови, ммоль/л	626.4 ±58.8	712.8 ± 69.94	828.0 ± 146.6	635.5 ±61.6	659.7 ±62.1	775.7 ±28.2*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	118.3 ± 15.8	330.8 ± 107.9	220.6 ±42.5*	181.4 ±41.9	239.0 ±35.9*	327.3 ± 67.4*
Копропорфирин в моче, Нмоль/сут. кол-во	2.55 ±0.18	6.36 ±1.44*	6.5 ± 1.38*	4.28 ±0.65*	6.5 ± 1.67*	8.2 ± 1.37*
5-АЛК в моче, мкмоль/л	23.1 ±2.58	32.0 ±4.82	35.2 ± 3.42*	19.3 ±4.43	25.8 ±2.65	29.5 ±4.43
5-АЛК в моче, мкмоль/сут. кол-во	0.50 ±0.11	0.73 ±0.15	1.07 ±0.13*	0.48 ±0.11	0.74 ±0.18	0.79 ±0.16
Креатинин в моче, мкмоль/л	2.12 ±0.28	2.34 ±0.26	1.99 ±0.20	2.36 ±0.41	2.2 ±0.42	2.2 ±0.31
Креатинин в моче, мкмоль/сут. кол-во	47.7 ±4.16	48.9 ±3.40	58.3 ±5.74	58.0 ± 10.03	51.4 ±3.04	58.2 ±6.15
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2.37 ±0.05	2.26 ± 0.046	2.4 ±0.061	2.32 ± 0.066	2.39 ± 0.048	2.5 ± 0.097

Некоторые показатели состояния организма рабочих основным цехов криолитового завода, подвергающихся воздействию неорганических фтористых соединений ($x \pm s_x$)

Sulfatonic®

Показатели	Здоровые лица	Солевой цех		Кислотный цех		Печной цех	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1	2	3	4	5	6	7	8
Общий белок в сыворотке крови, г/л	75.0 ± 1.3	74.2 ± 1.83	73.69 ± 1.2	79.9 ± 1.33*	79.8 ± 1.73*	77.75 ± 1.4	77.67 ±0.25
Белковые фракции: Альбумины, %	57.9 ±0.8	56.25 ± 1.42	56.89 ± 1.35	56.89 ± 1.86	55.5 ± 1.3	58.52 ± 1.45	55.44 ±0.98
Глобулины, %	42.1±0.8	43.75 ± 1.42	42.41 ± 1.24	43.1 ± 1.86	44.4 ± 1.3	41.44 ± 1.47	44.55 ±0.98
(XI, -«-	4.67 ±0.14	4.5 ±0.24	4.6 ±0.44	4.5 ±0.65	5.1 ±0.49	4.98 ±0.44	5.0 ±0.47
a_2, -«-	8.36 ±0.17	8.0 ±0.57	7.4 ±0.44	7.36 ±0.78	8.3 ±0.54	7.85 ±0.47	8.5 ±0.55
Р, -«-	10.84 ±0.18	11.6 ±0.61	12.1 ±0.68	12.0 ±0.55*	11.95 ±0.51*	10.84 ±0.60	12.54 ±0.64
у, -«-	17.87 ±0.40	18.4 ±0.77	18.6 ±0.08	19.16 ± 1.0	19.01 ±0.71	17.8 ±0.44	18.5 ± 1.2
Альбумин/глобулиновый ин декс	1.38 ±0.03	1.31 ± 0.071	1.34 ± 0.079	1.32 ± 0.094	1.26 ± 0.068	1.44 ± 0.080	1.25 ± 0.049
Билирубин общий в сыворотке крови, мкмоль/л	12.05 ±0.87	12.0 ± 1.77	12.9 ± 1.5	11.89 ± 1.87	10.49 ± 1.79	11.5 ± 1.49	8.4 ± 1.19
Холестерин в сыворотке кро ви, ммоль/л	4.78 ±0.14	5.19 ±0.36	5.89 ±0.49	4.97 ±0.3	4.92 ±0.39	5.2 „ ± 0.028	5.45 ±0.35
Р - липопротеиды, мг/л	4613.0 ± 150.0	5328.0 ±485.71	6325.0 ±626.12	5888.0 ± 640.0	5514.0 ± 495.9	6206.0 ± 633.2	5669.3 ± 379.6
Активность АлТ в сыворотке крови, ммоль/ч л	0.20 ±0.03	0.25 ± 0.048	0.25 ± 0.037	0.25 ± 0.049	0.32 ± 0.05*	0.24 ± 0.043	0.30 ±0.10

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Sulfatonic®

Федеральное государственное учреждение Центр Государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Свердловской области
620078, г. Екатеринбург, пер. Отдельный, 3, **тел.:** (3432) 74-13-79
факс: (3432) 74-47-03 **телетайп:** 221109
e-mail: ocsen@ektb.rosmail.com № .
На №

В Диссертационный Совет Д.208.107.01 при Федеральном научном центре гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана МЗ РФ

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Дан Дегтяревой Тамаре Дмитриевне, кандидату биологических наук, ученому секретарю Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий МЗ РФ в том, что подготовленные с ее участием пособия для врачей:

Оценка риска свинцового загрязнения окружающей среды для здоровья детского населения, подходы к формированию групп особо повышенного риска и принципы профилактики (Утв. Секцией по гигиене УМС МЗ РФ 02.04. 1999 г.);

- Принципы и методы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной свинцовой интоксикации (Утв. Секцией по гигиене УМС МЗ РФ 28.12. 2000 г.);

Профилактика вредного действия мышьяка в горнорудной и металлургической промышленности (Утв. Секцией по гигиене УМС МЗ РФ 28.10.2000 г.)

внедрены в практику работы Центров Госсанэпиднадзора ряда городов Свердловской области: г.г. Красноуральск, Первоуральск, Кировград и др.

Форма внедрения: подготовка врачей ЦГСЭН, медицинских работников и воспитателей детских дошкольных учреждений по организации и проведению контролируемых курсов биопрофилактики вредных эффектов свинца и его комбинации с другими металлами; использование рекомендуемых биопрофилактических комплексов в детских дошкольных учреждениях.

Sulfatonic®

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ПРОБЛЕМНАЯ КОМИССИЯ Шк
" НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ МЕДИЦИНЫ ТРУДА "
Головное учреяздение - НИИ медицины труда РАМН
Сотрудничающий центр ВОЗ по медицине труда ----------
31, проспект Будённого, 105275 Москва, Россия Тел.:366-09-00 : факс 366-05-83

" 'Н 200^.

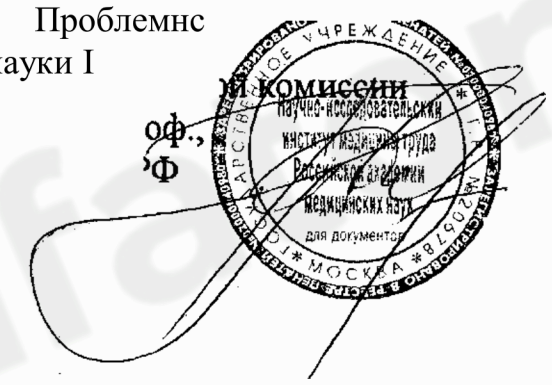
В Диссертационный Совет Д.208.107.01
при Федеральном научном центре
гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана МЗ РФ

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Дана Дегтяревой Тамаре Дмитриевне, кандидату биологических наук, ученому секретарю Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий МЗ РФ, в том, что с ее участием в рамках выполненной ею диссертационной работы « Экспериментально- теоретическое обоснование принципов биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.00.07 - Гигиена, подготовлены и утверждены следующие Гигиенические нормативы:

- пдк солей фтористоводородной кислоты для воздуха рабочей зоны
- Материалы по корректировке класса опасности оксида хрома Указанные материалы включены в перечень «ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны^Щ^^.5.686-98»

Председатель Проблемнс Чл.-корр.РАМН, г
засл.деятель науки I



Sulfatonic®

МИНИСТЕРСТВО
ПРИРОДНЫХ РЕСУРСОВ
СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

620151, г. Екатеринбург, пр. Ленина, 34
тел. 71-99-50

№ £ И от {06 -04-ЧН

В Диссертационный Совет
Д.208.107.01
при Федеральном научном центре гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана МЗ РФ

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Дана Дегтяревой Тамаре Дмитриевне, кандидату биологических наук, ученому секретарю Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий МЗ РФ в том, что практические результаты, вытекающие из подготовленной ею диссертационной работы «Экспериментально-теоретическое обоснование принципов биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.00.07 - Гигиена (разработка состава и схемы применения биопрофилактических комплексов, позволяющих снизить риск развития вредных эффектов экологически обусловленной экспозиции населения к токсичным факторам, приоритетным для условий Свердловской области), использовались для разработки и выполнения следующих целевых программ, принятых в Свердловской области с целью реабилитации здоровья населения, проживающего в зонах техногенного загрязнения среды обитания:

• Областная целевая программа «Охрана окружающей среды от свинцового загрязнения и снижение его влияния на здоровье населения

Sulfatonic®

Свердловской области» (утв. Постановлением Правительства Свердловской области № 293-П от 15.03.99);

* «План медико-профилактических и реабилитационных мероприятий на 1999 год для г. Первоуральска, подверженного воздействию вредных выбросов Среднеуральского медеплавильного завода» (утв. Постановлением Правительства Свердловской области» от 17.06.99 г. № 700-ПП.);

* «Создание системы профилактики, диагностики и лечения заболеваний у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, в 2001 год» (утв. Постановлением Правительства Свердловской области от 11.03.2001 г. № 150- ПП).

Sulfatonic®



Sulfatonic®

Автономная некоммерческая организация _____ Independent Noncommercial Organization

Уральский Региональный Центр Ural Regional Centre tor Экологической Эпидемиологии Environmental Epidemiology

УРЦЭЭ URCEE

ИНН 6660043971 ИНН 6660043971

0078, г. Екатеринбург, .Попова, 30 офис 200 л./факс (3432)71-87-56 mail: osgDmitryA@rambler.ru :p://urcee.ocsen.mplik.ru

620078, Ekaterinburg, Popova Str. 30, office 200 Tel./fax (3432) 71-87-56 E-mail: osgDmittyA@rambler.ru http://urcee.oesen.mplik.ru

U*. c^/oчe
io.o2 9.

В Диссертационный Совет Д.208.107.01
при Федеральном научном центре
гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана МЗ РФ

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Дана Дегтяревой Тамаре Дмитриевне, кандидату биологических наук, ученому секретарю Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий МЗ РФ, в том, что материалы выполненной ею диссертационной работы «Экспериментально-теоретическое обоснование принципов биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.00.07 - Гигиена, частично выполнялись в рамках грантов проектов РОЛЛ (Институт Устойчивых сообществ, США) № Д- 03 «Свинцовое загрязнение предприятиями цветной металлургии: меры по охране окружающей среды и здоровья человека» и № 148-4 «Распространение опыта оценки и управления свинцовым риском, создаваемым медеплавильной промышленностью.

Директор по науке Уральского
региональнотА-центра экологической

Sulfatonic®

Министерство здравоохранения
РФ
Уральская государственная
шттвт^мяатяя

620219,Екатеринбург,
Репина^ Тел. 51-14-90, факс.
51-64-00
электронная почта:
1ЛЮМА

;.
Яи

@ URGMA/mplk
№ 129_ 7-
. ш|||||т. от 2/.
тт.
на лх

В Диссертационный Совет Д.208.107.01 при Федеральном научном центре гигиены им. Ф.Ф. ЭрисманаМЗ РФ

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Дана Дегтяревой Тамаре Дмитриевне, кандидату биологических наук, ученому секретарю Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих пр ом предприятий МЗ РФ в том, что материалы выполненной ею диссертационной работы «Экспериментально-теоретическое обоснование принципов биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.00.07 - Гигиена, используются при чтении лекций на кафедре гигиены и экологии с курсом гигиены детей и подростков Уральской государственной

Ректор УГМА,РАМН академик А.П. Ястребов

Зав. кафедрой гигиены, сор и экологии УГМА, профе< М.Ф. Лемясев

Sulfatonic®

медицинской академии.

Sulfatonic®

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ЕКАТЕРИНБУРГСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИКИ И ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ ПРОМПРВДПРИЯТИЙ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

620014, г. Екатерюбург.уп. Попова, 30,телефон: 71-87-54, фене: 71-87-40, E-та1: тгс@е<е1ги

От/^/^ № 0Г в Диссертационный Совет 1 на № от
_____Д.208.107.01 при Феде
ральном научном центре
гигиены им. Ф.Ф.
Эрисма- на МЗ РФ

Г 1

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Дана Дегтяревой Тамаре Дмитриевне, кандидату биологических наук, ученому секретарю Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий МЗ РФ в том, что материалы выполненной ею диссертационной работы «Экспериментально- теоретическое обоснование принципов биологической профилактики хронических интоксикаций неорганическими соединениями» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.00.07 - Гигиена, используются при чтении лекций на курсах усовершенствование врачей по гигиене и профпатологии при Екатеринбургском медицинском научном центре профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий МЗ РФ.

Sulfatonic®