



УКРАЇНА

(19) UA (11) 20242 (13) U
(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ СТВОРЕННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ СУБХРОНІЧНОЇ СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ
ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ СПОЛУК І РЕЧОВИН НА ТОКСИКОКІНЕТИКУ ТА ТОКСИКОДИ-
НАМІКУ СВИНЦЮ

1

(21) u200607964
(22) 17.07.2006
(24) 15.01.2007
(46) 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.
(72) Стежка Василь Ананійович, Леоненко Ольга
Броніславівна, Лампека Олена Григорівна
(73) ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ПРАЦІ АКАДЕМІЇ МЕ-
ДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
(57) Спосіб створення патофізіологічної моделі
субхронічної свинцевої інтоксикації для дослі-
дження впливу хімічних сполук і речовин на токси-
кокінетику та токсикодинаміку свинцю, що включає

2

введення експериментальним тваринам водного
розчину ацетату свинцю, який **відрізняється** тим,
що водний розчин ацетату свинцю вводять внут-
рішньоочередово у дозі 1/50LD₅₀ або 1/100LD₅₀,
відповідно 5,0 та 2,5мг/кг маси тіла протягом 5-6
тижнів щоденно 5 днів на тиждень з наступним
постекспозиційним періодом протягом 6 тижнів,
при цьому забирають кров, тканину печінки, нирок,
селезінки, мозку, брижові лімфатичні вузли, тимус,
наднирникові залози, стегнову кістку в динаміці 1-6
тижнів моделювання інтоксикації та через 1-6 тиж-
нів постекспозиційного періоду.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини і біології, а саме - до клінічної токсикології та
патологічної фізіології і може бути використана
для уточнення патофізіологічного механізму токсичного впливу свинцю на організм та впливу хімічних сполук і речовин різної хімічної структури та природи, у тому числі фармакологічних засобів, на токсикокінетику і токсикодинаміку свинцю для висновку про наявність у них антитоксичних або інших властивостей по відношенню до нього.

Відомі способи відтворення свинцевої інтоксикації у експериментальних тварин шляхом додавання різних концентрацій сполук свинцю (переважно ацетат, сульфат, хлорид) до питної води [1, 2], додавання цих же сполук свинцю до харчового раціону або введення перорально [3, 4, 5].

Недоліком наведених способів експериментального моделювання свинцевої інтоксикації є неможливість точного дозування надходження сполуки свинцю до внутрішнього середовища організму тварини і відтворення стандартної патофізіологічної моделі свинцевої інтоксикації у зв'язку:

- з особливостями та якістю харчування і залежністю споживання води від фізичних характеристик середовища віварію;

- з наявністю між окремими нутрієнтами, макро- і мікроелементами та катіонами свинцю (Pb²⁺) антагонізму, або явища потенціювання у процесі всмоктування і переходу через структурно-функціональні фізіологічні бар'єри у бронхолегеневій системі і шлунково-кишковому каналі, що суттєво впливає на інтенсивність їхньої матеріальної кумуляції і вираженість токсикокінетичних ефектів;

- з переважним ушкодженням сполуками свинцю окремих внутрішніх органів (модель локального патологічного процесу), що залежить від шляху їхнього надходження до організму.

Це потребує для отримання статистично надійного результату збільшення кількості експериментальних тварин та тривалості досліджень.

Найбільш близьким способом, який застосовують за тим же призначенням, що і заявлений, є спосіб підшкірного введення тваринам сполук свинцю [6, 7].

До причин, які перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату при використанні відомого способу відносяться неможливість забезпечення точного дозування надходження сполук свинцю до внутрішнього середовища організму тварин. Останнє пов'язане з обмеженням об'єму розчину сполук, який можливо вводити тваринам

(19) UA (11) 20242 (13) U

підшкірно, внаслідок чого необхідно збільшувати їхню концентрацію у розчині. Після підшкірного введення концентрованого розчину сполук свинцю виникає значне місцеве подразнення тканин з наступним їхнім некрозом. Це суттєво позначається на фізіологічних показниках функціонального стану організму тварин та порушує процес всмоктування сполук свинцю у внутрішнє середовище, що не дозволяє стандартизувати модель інтоксикації. Крім цього, важливим недоліком як досліджень з токсикології свинцю, так і ефективності застосування засобів детоксикації організму від нього є використання тільки незначної частини з числа необхідних показників, які характеризують токсикокінетику і токсикодинаміку свинцю у організмі тварин. Це ставить під сумнів доцільність, ефективність і безпечність використання окремих засобів детоксикації організму для профілактики розвитку і лікування свинцевої інтоксикації.

Поставлена задача вирішується тим, що, водний розчин ацетату свинцю вводять внутрішньо-очеревинно у дозі $1/50LD_{50}$ або $1/100LD_{50}$ (відповідно 5,0 та 2,5 мг/кг маси тіла) на протязі 5-6 тижнів щоденно 5 днів на тиждень з наступним постекспозиційним періодом тривалістю 6 тижнів, під час якого експериментальні тварини не одержують ацетату свинцю, а для дослідження забирають кров, тканину печінки, нирок, селезінки, мозку, брижові лімфатичні вузли, тимус, наднирникові залози, стенову кістку в динаміці 1-6 тижнів моделювання інтоксикації та через 1-6 тижнів постекспозиційного періоду.

Об'єктивними критеріями ефективності застосування заявленого способу є: - створення стандартної, відтворюваної моделі свинцевої інтоксикації на лабораторних щурах; - розробка набору необхідних лабораторних показників для контролю за станом гомеостазу, які дозволили найбільш повно оцінювати особливості токсикокінетики і токсикодинаміки свинцю в організмі та вплив на ці процеси інших хімічних речовин і сполук.

Реалізацію способу, що заявляється, можна продемонструвати на прикладах.

Приклад 1. Досліджували вплив речовини К (3,5,7,3',4' пентаоксифлавонон) на токсикокінетику і токсикодинаміку свинцю у організмі щурів при моделюванні субхронічної свинцевої інтоксикації за заявленим способом. Три дослідні групи щурів-самців лінії Вістар масою 150-200 г на протязі 6-ти тижнів отримували: перша - внутрішньошлунково речовину К у дозі 10 мг/кг; друга - згідно заявленого способу, внутрішньоочеревинно водний розчин ацетату свинцю (Pb^{2+}) у дозі $1/100LD_{50}$; третя - одночасно згідно заявленого способу Pb^{2+} та речовину К у цих же дозах. Контрольні щурі не отримували Pb^{2+} та речовину К. Через 1, 2, 6 тижнів основної частини експерименту та через 6 тижнів відновного періоду у біологічних субстратах щурів визначали вміст Pb^{2+} . У ці ж терміни проводили морфологічні, біохімічні та імунологічні дослідження.

Щоденне внутрішньоочеревинне введення $1/100LD_{50}$ ацетату свинцю щурам на протязі 6 тижнів супроводжувалося накопиченням Pb^{2+} у крові (приріст в динаміці експерименту через 1 тиждень - у 4,1, через 2 тижні - у 9,1, через 6 тижнів - у 6,7

разів), тканині печінки (відповідно, у 4,9, 7,8, 8,3 разів), тканині селезінки (відповідно, у 3,4, 5,6, 6,5 разів), тканині нирок (відповідно, у 3,9, 15,6, 17,6 разів), кістковій тканині (відповідно, у 2,6, 4,1, 8,6 разів). У тканині мозку щурів Pb^{2+} накопичувався менш інтенсивно - його вміст через тиждень експерименту збільшувався на 80,0 %, через 2 та 6 тижнів, відповідно, у 3,3 та 3,0 рази у порівнянні з контрольною групою тварин (табл.1).

Матеріальна кумуляція Pb^{2+} у організмі щурів супроводжувалася порушеннями стану біохімічного, імунного гомеостазу і морфологічної структури тканини печінки, нирок, наднирникових залоз та лімфатичних органів (тимус, селезінка, брижові лімфатичні вузли), які характеризували особливості його токсикодинаміки з наростанням апоптозу клітин у печінці та селезінці (табл.3-8). Окрім цього, у щурів цієї групи через 2 тижні основної частини експерименту спостерігалася збільшення відносно маси нирок та тимусу.

Після відновного періоду на протязі 6 тижнів, під час якого щурі не отримували Pb^{2+} спостерігалася суттєве природне очищення організму від нього. Рівень Pb^{2+} у крові знижувався у порівнянні з 6-тим тижнем свинцевої інтоксикації до 2,8 разів, в тканинах печінки - до 3,1 разів, селезінки - до 2,3 разів, нирок - до 6,4 разів вище від контролю. Тоді як у тканині мозку (до 2,8 разів) і кістковій тканині (до 8,6 разів вище від контролю) вміст свинцю зберігався відносно стабільним, що указувало на його стійке депонування у цих біосубстратах.

При цьому у плазмі (табл.4) і сироватці крові (табл.6) та тканині печінки (табл.5, 6) щурів зі свинцевою інтоксикацією виявлено типовий вплив Pb^{2+} на активність системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ), який характеризувався проокисантною спрямованістю. Через 6 тижнів основної частини експерименту у щурів формувалася антиоксидантна недостатність зі значною активацією системи ВРПОЛ після відновного періоду.

Щоденне внутрішньошлункове введення речовини К щурам, у яких моделювалася свинцева інтоксикація, у дозі 10 мг/кг маси супроводжувалося впливом на токсикокінетику Pb^{2+} (табл.1). Найбільш значимі ефекти спостерігалися через 1 та 2 тижні основної частини експерименту. Застосування речовини К призводило до зниження накопичення Pb^{2+} у крові в обидва зазначені терміни експерименту за відсутності впливу на інтенсивність цього процесу у тканині печінки, селезінки, мозку і збільшенні його накопичення у нирках та кістковій тканині (1-й тиждень) та до зниження накопичення в тканині печінки, мозкові і нирках і до збільшення накопичення у кістковій тканині (2-й тиждень).

У контрольних щурів, які отримували речовину К у аналогічній дозі, в динаміці основної частини експерименту (1-6 тижнів) та після відновного періоду (6 тижнів) вона не впливала на процес депонування Pb^{2+} який надходив до їхнього організму природним шляхом з повітря, води і харчів, у кістковій тканині (табл.1). Через 1 тиждень її застосування у цій групі тварин відмічалася зниження вмісту Pb^{2+} у тканині печінки та накопичення у мозкові і нирках. Через 2 тижні експерименту під впливом

речовини К спостерігалася тенденція до накопичення Pb^{2+} у мозкові. А через 6 тижнів достовірно зниження під впливом речовини К вмісту Pb^{2+} у крові щурів цієї групи призводило до збільшення його накопичення у печінці, селезінці та нирках. Тобто, зниження під впливом речовини К вмісту Pb^{2+} у тканині печінки контрольних щурів призводило до посилення його виведення через нирки та до депонування у мозкові, тоді як зниження вмісту Pb^{2+} у крові супроводжувалося інтенсифікацією його накопичення у печінці, селезінці та нирках.

Встановлена наявність динамічних відхилень у вмістові кальцію у біологічних субстратах щурів, які зазнавали свинцевої інтоксикації: через 1 тиждень спостерігалася його накопичення у крові; через 2 та 6 тижнів - інтенсивне накопичення в мозкові та зниження вмісту у кістковій тканині (табл.2). Накопичення кальцію у крові і тканині мозку та зменшення його вмісту у кістковій тканині зберігалася у щурів цієї групи і після відновного періоду. Вплив речовини К на вміст кальцію у біологічних субстратах щурів в динаміці моделювання свинцевої інтоксикації проявлявся у: його зниженні в крові до рівня контролю через 1 тиждень експерименту та накопиченні у тканині мозку; накопиченні у печінці, нирках і мозкові через 2 тижні; зниженні вмісту у крові, селезінці і нирках та тенденції до нормалізації у тканині мозку і накопиченні у кістковій тканині через 6 тижнів основного експерименту; накопиченні у крові, мозкові та зниженні у кістковій тканині після відновного періоду. Біологічний ефект речовини К після внутрішньошлункового введення контрольним щурам відносно зміни вмісту кальцію у тканині мозку, кістковій тканині і нирках був аналогічним такому, який спостерігався при її введенні тваринам на фоні свинцевої інтоксикації. В обох групах відбувалося інтенсивне накопичення кальцію у тканині мозку, кістках та зниження його вмісту у нирках.

Застосування речовини К у групі тварин на фоні моделювання свинцевої інтоксикації, призводило до зниження маси тіла. Крім цього, її застосування у контрольних щурів та тварин з моделюваною інтоксикацією супроводжувалося більш значними змінами відносної маси таких внутрішніх органів як печінка, селезінка, нирки, тимус та наднирикові залози, ніж ізольоване введення тваринам Pb^{2+} (табл.3).

Результати дослідження впливу речовини К на токсикокінетику Pb^{2+} у контрольних щурів і у щурів зі свинцевою інтоксикацією та на вміст кальцію у біологічних субстратах співставлені з його токсикодинамічними ефектами у цих групах тварин.

Внутрішньошлункове введення щурам речовини К при моделюванні у них свинцевої інтоксикації викликало вогнищеві морфологічні порушення в тканинах печінки та нирок, які були відсутні, або менше виражені у тварин зі свинцевою інтоксикацією.

Введення речовини К щурам зі свинцевою інтоксикацією не зменшувало, а, навпаки, підсилювало прооксидантний токсикодинамічний вплив Pb^{2+} на систему ВРПОЛ у плазмі крові за показниками її Fe^{2+} -індукованої хемілюмінесценції, що проявлялося через 6 тижнів основної частини експерименту більш суттєвим збільшенням вмісту

гідроперекисів ліпідів, інтенсивності перебігу перекисного окислення ліпідів, швидкості окислення ліпідів, накопиченням перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій та зниженням резистентності ліпідів до переокислення внаслідок антиоксидантної недостатності (табл.4). Цей ефект зберігався у плазмі крові щурів і після відновного періоду. За результатами хемілюмінесцентних досліджень виявлялося суттєве зростання мембранопошкоджуючої дії Pb^{2+} на гепатоцити як у динаміці основної частини експерименту, так і після відновного періоду (табл.5). При цьому спостерігалася розгалуження процесу ВРПОЛ у тканині печінки та еритроцитах (табл.6). Зокрема, через 2 і 6 тижнів експерименту у тканині печінки суттєво зростав вміст кінцевих продуктів процесу перекисного окислення ліпідів - ТБКАС, які утворювалися за спонтанним шляхом. В еритроцитах крові аналогічний ефект (підвищення вмісту ТБКАС) реєструвався через 1 тиждень експерименту та після відновного періоду. Цей ефект був характерним і для самої речовини К після її введення контрольним щурам.

Активация системи ВРПОЛ після введення речовини К контрольним щурам і щурам у динаміці моделювання свинцевої інтоксикації супроводжувалася чіткими змінами активності ферментів антирадикальної (СОД), антиперекисної (КТ) та антиоксидантної (ЦП) ланок захисту організму, які зберігалися і після відновного періоду (табл.7). Останнє також засвідчувало наявність прооксидантного впливу на організм та розгалуження процесу ВРПОЛ. Це було обумовлене наявністю прооксидантного впливу у речовини К після внутрішньошлункового її введення контрольним щурам у аналогічній дозі. Причому, якщо активність ферментів СОД і ЦП зростала, то КТ пригнічувалася. Речовина К не впливала на активність ферменту КТ.

Прооксидантний ефект речовини К після її введення контрольним щурам у певній частині може бути пов'язаний з мобілізацією ендogenous Pb^{2+} з депо в організмі і реалізацією ним своєї біологічної дії. На користь цього свідчило зниження гематокриту та зростання вмісту еритроцитарного протопорфірину, як специфічних ознак біологічної дії Pb^{2+} (табл.7). Тоді як введення речовини К щурам зі свинцевою інтоксикацією підсилювало токсичний вплив Pb^{2+} , який надходив до організму щурів щодня екзогенно у дозі 1/100LD₅₀.

Застосування речовини К у контрольних щурів та у щурів зі свинцевою інтоксикацією, також як і ізольоване введення щурам Pb^{2+} , призводило до розвитку анемії, яка проявлялася зниженням абсолютного вмісту еритроцитів та гемоглобіну у крові, лейкоцитозу та помірної відносної еозинofilії.

Введення речовини К контрольним та дослідним щурам у ранні строки свинцевої інтоксикації (1 тиждень) викликало зниження відносного вмісту у крові активних фагоцитів, що було характерним і для дії Pb^{2+} у дозі 1/100LD₅₀ (табл.8). В динаміці введення речовини К контрольним щурам вона до 6 тижнів володіла аналогічним ефектом. Після відновного періоду у порівнянні з контролем, навпаки, спостерігалася достовірно збільшення від-

носною кількістю активних фагоцитів у крові щурів всіх трьох груп. Введення контрольним щурам речовини К пригнічувало поглинальну здатність фагоцитів через 2 тижні основної частини експерименту і стимулювало її після відновного періоду, тоді як її введення щурам у динаміці моделювання свинцевої інтоксикації викликало пригнічуючий ефект (як і Pb^{2+}) раніше - уже через 1 тиждень. Речовина К активувала окисно-відновні процеси у фагоцитах крові через 1 тиждень експерименту і пригнічувала їх через 2 і 6 тижнів та після відновного періоду (НСТ-тест, спонтанний і активований). Введення її щурам у динаміці свинцевої інтоксикації супроводжувалося аналогічними ефектами через 6 тижнів основної частини експерименту та після відновного періоду. При цьому після введення речовини К контрольним щурам і щурам зі свинцевою інтоксикацією функціонально-метаболическі резерви фагоцитів (різниця між НСТ-тестом активованим і спонтанним) в динаміці основної частини експерименту значно знижувалися. Введення речовини К контрольним щурам і щурам зі свинцевою інтоксикацією в динаміці основного експерименту та після відновного періоду супроводжувалося реалізацією односпрямованого пригнічуючого впливу на активність комплементу у сироватці крові. Це поєднувалося з суттєвим накопиченням у сироватці крові щурів цих груп високо- та низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦПС).

Отже, результати проведених хіміко-аналітичних, морфологічних, біохімічних, гематологічних і імунологічних досліджень у щурів із модельованою свинцевою інтоксикацією і у контрольних щурів засвідчують наявність у речовини К при її внутрішньошлунковому введенні у дозі 10мг/кг маси значного прооксидантного впливу з наростанням пошкоджуючого впливу ендогенно депонованого Pb^{2+} і Pb^{2+} , який щоденно надходив до організму у вигляді ацетату у дозі 1/100LD₅₀. Останнє є суттєвою перепорою для застосування речовини К у цій дозі для детоксикації організму людини від свинцю, оскільки являє загрозу для здоров'я.

Приклад 2. Двом групам щурів - самців лінії Вістар п'ять разів на тиждень на протязі 6 тижнів внутрішньоочеревинно вводили розчин ацетату свинцю на дистильованій воді у дозі 1/100LD₅₀. Щурам однієї з цих груп щоденно додавали до стандартного харчового раціону дрібнодисперсний порошок речовини А (альгінат кальцію) у дозі 2,0г/кг маси тіла. Аналогічну дозу речовини А отримували контрольні тварини. Четверта група щурів була контрольною (інтактні щурі). В динаміці експерименту через 1, 2, 6 тижнів моделювання свинцевої інтоксикації та через 6 тижнів відновного періоду, під час якого щурі не отримували ні ацетату свинцю, ні речовини А, їх виводили з експерименту декапітацією під легким ефірним наркозом. Для дослідження забирали: кров, тканину печінки, нирок, селезінки, мозку, брижові лімфатичні вузли, тимус, наднирники, стегнову кістку. Проводили динамічні хіміко-аналітичні, морфологічні, гематологічні, біохімічні, імунологічні дослідження з використанням відповідних біологічних субстратів щурів.

В динаміці основної частини експерименту (6 тижнів) у щурів, у яких моделювалася свинцева інтоксикація, спостерігалось інтенсивне накопичення свинцю (табл.9): у крові (до 10,6 разів), тканині мозку (до 1,7 разів), печінки (до 10,1 разів), селезінки (до 16,3 разів), нирок (до 78,5 разів) та кістковій тканині (до 2,8 разів). Однією з характерних особливостей цього процесу, як моделі свинцевої інтоксикації, був стрімкий приріст (через 1 тиждень) вмісту катіонів свинцю (Pb^{2+}) у тканині печінки та селезінки, після переповнення яких (стабілізація рівня) вектор їхнього депонування в організмі переключався (2-6-й тиждень) на кісткову тканину та тканину мозку. Це супроводжувалося суттєвими порушеннями стану вільнорадикального окислювального гомеостазу внаслідок інтегральної антиоксидантної недостатності, неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності організму, ліпідного складу плазми крові, структурно-функціонального стану біологічних мембран клітин периферичної крові і внутрішніх органів та призводило до активації неферментативного ВРПОЛ і формування вторинного комбінованого імунодефіциту з ознаками імунокompлексного і аутоімунного процесу (табл.10-12).

Через 6 тижнів після закінчення основного експерименту у відновному періоді організм щурів значно звільнявся від Pb^{2+} , але все ж таки в біологічних субстратах зберігалися у 2-3 рази підвищені їхні кількості у порівнянні з контролем. При цьому у щурів у значній мірі зберігалися виявлені порушення окислювального, біохімічного і імунного гомеостазу.

Ентеральне застосування у щурів, у яких моделювали свинцеву інтоксикацію згідно заявленого способу, речовини А на протязі 6 тижнів у дозі 2,0г/кг маси тіла разом зі стандартним харчовим раціоном призводило до зниження інтенсивності накопичення Pb^{2+} в динаміці основного експерименту: у крові (до 2,7 разів), тканині печінки (до 1,9 разів), селезінки (до 5,1 разів), нирок (до 11,8 разів) та кістковій тканині (до 3,6 разів) (табл.9). Крім цього, речовина А нормалізувала у тварин збільшену внаслідок свинцевої інтоксикації відносну масу тимусу, надниркових залоз, селезінки та печінки, підвищувала неспецифічну резистентність організму в динаміці основного експерименту і стимулювала імунну систему через 6 тижнів відновного періоду. Вона у динаміці основного експерименту проявляла нормалізуючий вплив на активність ВРПОЛ в тканині печінки та плазмі крові, вміст сульфгідрильних груп та відновленого глутатіону у сироватці крові щурів, які зазнавали свинцевої інтоксикації (табл.10). Гальмівний ефект речовини А на процес ВРПОЛ за деякими біохімічними показниками зберігався і через 6 тижнів після припинення її застосування у щурів. За результатами досліджень крові речовина А нормалізувала пов'язане з впливом Pb^{2+} зниження вмісту гемоглобіну крові в ранній період експерименту (табл.11). За результатами цитохімічних досліджень активності внутрішньоклітинних ферментів в нейтрофілах, лімфоцитах, еозинофілах і моноцитах периферичної крові речовина А нормалізувала знижену активність мітохондріального (фермент сукцинатдегідрогеназа) та поза

мітохондріального (фермент глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа) шляху окислення глюкози, які забезпечують клітинний енергетичний потенціал та виконання специфічних клітинних функцій (респіраторний вибух, процес фагоцитозу). Як у інтактних контрольних щурів, так і у щурів, які зазнавали свинцевої інтоксикації, застосування речовини А призводило до активації бактерицидних властивостей фагоцитів (фермент мієлопероксидаза) та фагоцитарної активності нейтрофілів, підвищення зниженого титру комплементу і зменшення вмісту ЦІК у сироватці крові (табл.12). При цьому вона суттєво не впливала на вміст Pb^{2+} у крові і тканинах внутрішніх органів контрольних щурів, до організму яких вони надходили природним шляхом з навколишнього середовища, та стан гомеостазу у них (табл.9-12).

За наведеними результатами хіміко-аналітичних, морфологічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних і цитохімічних досліджень встановлена наявність детоксикаційних властивостей у речовини А по відношенню до Pb^{2+} та відсутність у неї побічного впливу на стан структурно-функціонального і хімічного гомеостазу у контрольних щурів. Це дає можливість зробити висновок про безпечність та достатню ефективність її застосування для зниження вираженості матеріальної (токсикокінетика) і функціональної (токсикодинаміка) кумуляції свинцю в організмі за умови надлишкового його надходження з навколишнього середовища. Отримані дані свідчать за ефективність застосування речовини А для профілактики розвитку свинцевої інтоксикації та перспективність її використання у клінічній практиці.

Приклад 3. Групі щурів - самців лінії Вістар п'ять разів на тиждень на протязі 5 тижнів внутрішньоочередово вводили розчин ацетату свинцю на дистильованій воді у дозі $1/50LD_{50}$. Друга група щурів була контрольною (інтактні щурі). В динаміці експерименту через 1 та 5 тижнів моделювання свинцевої інтоксикації щурів виводили з експерименту декапітацією під легким ефірним наркозом. Для дослідження забирали: кров, тканину серця, печінки, нирок, селезінки, мозку, брижові лімфатичні вузли, тимус, наднирники, стегнову кістку і проводили хіміко-аналітичні, морфологічні, гематологічні, біохімічні, імунологічні дослідження з використанням відповідних біологічних субстратів.

В динаміці експерименту (до 5-ти тижнів) у щурів, яким вводили ацетат свинцю у дозі $1/50LD_{50}$, спостерігалось інтенсивне накопичення свинцю: у крові (4,9 разів), тканині мозку (2,6 разів), печінки (10,8 разів) (табл.13). Характерною особливістю цього процесу у порівнянні з моделюванням свинцевої інтоксикації у щурів дозою ацетату свинцю $1/100LD_{50}$, був більш стрімкий приріст вмісту Pb^{2+} у тканині печінки і селезінки, та, особливо, у тканині мозку при стабільно підвищеній концентрації у крові (відповідно, $2,28 \pm 0,20$, $1,80 \pm 0,28$ та $1,78 \pm 0,33$ мкг/мл, $p > 0,05$) (табл.1, 9, 13).

Особливості токсикокінетики свинцю в організмі щурів визначали і його характерні токсикодинамічні ефекти. У крові щурів виявлявся знижений вміст еритроцитів ($5,7 \pm 0,6$) $\cdot 10^{12}/л$ проти ($7,3 \pm 0,4$) $\cdot 10^{12}/л$ $p < 0,05$), відносна еозинофілія

($3,0 \pm 0,6$)% проти ($1,7 \pm 0,6$)%, $p < 0,05$) та зниження відносного вмісту паличко-ядерних форм нейтрофілів ($12,3 \pm 0,4$)% проти ($14,4 \pm 1,4$)%, $p < 0,05$) (табл.14). Проявлялася також імунотоксична дія свинцю: збільшення кількості активних фагоцитів ($77,0 \pm 2,4$)% проти ($70,2 \pm 2,9$)%, $p < 0,05$), фазні зміни (підвищення, зниження) опсонізуючих властивостей сироватки крові, пригнічення окисно-відновних процесів у фагоцитах (НСТ-тест) та зниження їхніх функціонально-метаболических резервів, зростання кількості низькомолекулярних та зменшення високомолекулярних ЦІК у сироватці крові (табл.16). Це поєднувалося з суттєвими порушеннями вільнорадикального окислювального гомеостазу внаслідок інтегральної антиоксидантної недостатності, ліпідного складу плазми крові, структурно-функціонального стану біологічних мембран клітин периферичної крові і внутрішніх органів (печінка, міокард, мозок) та призводило до активації неферментативного ВРПОЛ. Останнє підтверджувалося функціональною напругою у антиоксидантній системі організму, про що свідчила зміна активності її ферментів (підвищення активності КТ через 1 тиждень і пригнічення через 5 тижнів експерименту) (табл.15). Після 5 введень щурам ацетату свинцю у тканині печінки спостерігалось пригнічення процесів переамінування і гліколізу, на що вказувало зниження активності ферментів АСТ і ЛДГ (табл.15), а через 5 тижнів - зниження білоксинтетичної функції печінки і лабілізація клітинних і субклітинних мембран гепатоцитів (зниження активності ферменту ХЕ та підвищення активності ЛДГ у сироватці крові).

Отже, перевагами запропонованого способу над існуючими є наступні:

- внутрішньоочередовне введення ацетату свинцю лабораторним щурам лінії Вістар 5 разів на тиждень на протязі 5-6 тижнів у дозах $1/50$ або $1/100LD_{50}$ надає можливість відтворювати стабільну патофізіологічну модель субхронічної свинцевої інтоксикації без побічних вторинних порушень гомеостазу, які пов'язані з іншими шляхами надходження свинцю до організму;

- створена патофізіологічна модель субхронічної свинцевої інтоксикації у щурів дозволяє вивчати специфічні закономірності розподілу свинцю у організмі в умовах його надлишкового екзогенного надходження, співставляти інтенсивність його накопичення і елімінації з організму та вплив на морфологічну структуру внутрішніх органів і функціональний стан фізіологічних систем, органів, клітин і гомеостаз (хімічний, біохімічний, імунний) організму;

- при використанні заявленого способу моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації встановлені особливості токсикокінетики та токсикодинаміки свинцю в організмі щурів, які максимально наближені до патогенезу цієї інтоксикації у людини;

- детальне дослідження особливостей токсикодинаміки і токсикокінетики свинцю у організмі і впливу на ці процеси різних хімічних речовин дозволяє встановлювати наявність зв'язування і елімінації свинцю з організму, а за показниками гомеостазу ефективність і безпечність його детоксикації;

- можливість більш якісної оцінки ефективності застосування засобів детоксикації організму від свинцю з визначенням можливих їхніх побічних впливів на його токсикокінетику і токсикодинаміку,

які можуть являти загрозу для здоров'я при використанні для профілактики розвитку і лікування свинцевої інтоксикації у людини.

Таблиця 1

Вміст катіонів свинцю у біологічних субстратах щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини К для детоксикації організму (M±m)

Серія досліджень		Кров, мг/л	Печінка, мкг/г	Селезінка, мкг/г	Мозок, мкг/г	Нирки, мкг/г	Кістки, мкг/г
Контроль	1 тиждень	0,30±0,03	0,71±0,02	1,51±0,13	1,30±0,19	2,78±0,26	14,68±0,82
Речовина К		0,25±0,02	0,59±0,04*	1,37±0,12	2,08±0,33*	4,24±0,78*	13,04±0,88
СІ		1,22±0,12 ^{ad}	3,49±0,47*	5,19±1,29*	2,33±0,28*	10,64±0,49*	37,44±1,43*
СІ+К		0,84±0,07 ^{ad}	3,42±0,39*	5,97±0,99*	2,85±0,32*	13,48±1,65 ^{ad}	41,26±1,46 ^{ad}
Контроль	2 тижні	0,25±0,04	0,64±0,02	1,0±0,19	1,03±0,18	1,43±0,21	13,95±0,65
Речовина К		0,29±0,03	0,65±0,04	0,81±0,19	1,43±0,15	1,36±0,22	13,98±0,42
СІ		2,28±0,55 ^{ad}	4,98±0,29*	5,57±0,24*	3,42±0,41*	22,33±3,58 ^a	57,24±4,44 ^{ad}
СІ+К		1,43±0,28 ^{ad}	4,22±0,34 ^{ad}	5,23±0,61*	2,27±0,21 ^{ad}	8,47±0,21 ^{ad}	70,22±4,40 ^{ad}
Контроль	6 тижнів	0,34±0,02	0,60±0,03	1,28±0,09	0,97±0,09	2,08±0,31	17,62±0,48
Речовина К		0,26±0,03*	0,85±0,10*	1,63±0,10*	1,02±0,08	1,21±0,20*	19,30±1,13
СІ		2,28±0,20*	4,99±0,43*	8,36±0,92*	2,89±0,20*	36,57±8,92 ^{ad}	151,34±6,03 ^{ad}
СІ+К		2,19±0,59*	5,99±0,43*	9,94±1,37*	2,51±0,21*	28,54±2,20 ^{ad}	201,40±3,05 ^{ad}
Контроль	Відновл. період	0,25±0,01	0,62±0,05	1,02±0,28	0,60±0,09	1,0±0,17	20,42±0,76
Речовина К		0,27±0,02	0,63±0,11	0,88±0,11	0,67±0,03	0,80±0,19	18,90±0,31
СІ		0,71±0,02*	1,90±0,12*	2,38±0,47*	1,69±0,25 ^{ad}	6,39±0,70*	176,55±3,24 ^{ad}
СІ+К		0,69±0,03*	1,62±0,13*	1,98±0,58*	1,30±0,11 ^{ad}	8,18±1,01*	152,20±4,14 ^{ad}

Примітка: у цій та інших таблицях позначено:

* - статистично вірогідну різницю ($p < 0,05$) у показниках між контрольною і дослідними групами;

a - статистично вірогідну різницю ($p < 0,05$) у показниках між дослідними групами і групою СІ.

Таблиця 2

Вміст катіонів кальцію у біологічних субстратах щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини К для детоксикації організму (M±m)

Серія досліджень		Кров, мг/л	Печінка, мкг/г	Селезінка, мкг/г	Мозок, мкг/г	Нирки, мкг/г	Кістки, мкг/г
Контроль	1 тиждень	42,42±2,23	50,01±3,79	70,70±8,37	99,12±32,24	82,92±11,68	12,50±0,45
Речовина К		44,92±1,70	43,73±2,09*	70,57±9,08	183,15±43,67*	72,36±8,09	13,02±0,71
СІ		50,73±1,25*	49,19±3,77	73,66±1,64	120,62±25,52	66,64±6,44	12,51±0,23
СІ+К		43,57±3,21	45,28±1,02	76,32±8,40	173,16±30,43*	69,58±7,61	12,74±0,43
Контроль	2 тижні	42,67±2,60	42,48±0,76	67,93±7,98	103,42±21,01	35,42±5,16	12,42±0,90
Речовина К		54,17±1,53*	47,17±3,74	54,88±7,73	211,75±80,05*	41,19±6,41	13,48±0,99
СІ		48,42±3,78	43,70±2,02	58,95±3,84	168,47±45,76	32,34±3,74	11,14±0,66
СІ+К		43,0±0,97 ^a	52,76±3,47*	64,34±11,0	174,17±88,32	59,72±5,73 ^{ad}	12,07±0,82
Контроль	6 тижнів	64,70±1,67	47,96±1,76	73,14±3,20	81,63±28,85	53,75±4,70	13,12±0,30
Речовина К		62,30±3,32	52,12±1,62	74,98±7,33	185,69±57,58*	45,30±2,51*	14,63±0,59*
СІ		62,83±2,49	51,57±3,02	63,90±6,11	245,89±63,36*	47,73±4,56	11,80±0,50*
СІ+К		57,42±1,42*	51,10±3,10	56,27±4,32*	127,83±18,00	43,54±3,19*	15,40±1,02 ^{ac}
Контроль	Відновл. період	50,75±2,39	59,26±4,41	49,22±5,97	60,11±9,51	54,49±4,72	14,61±0,37
Речовина К		63,40±3,26*	56,27±3,82	36,21±4,85*	45,59±5,93	55,76±8,52	13,98±0,52
СІ		64,66±10,65*	60,90±4,63	53,73±9,35	187,25±35,40*	51,82±7,25	12,81±0,43*
СІ+К		61,92±3,42*	55,85±2,97	45,26±14,67	76,72±8,87 ^{ad}	48,85±7,03	13,33±0,56*

Таблиця 3

Відносна маса внутрішніх органів у щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини К для детоксикації організму, мг/100г (M±m)

Серії досліджень	Строки досліджень (тижні)	Внутрішні органи				
		Печінка (г)	Нирки	Селезінка	Тимус	Наднирники
Контроль	1	3,18±0,16	620,5±54,0	590,3±55,7	16,1±1,41	12,1±1,8
Речовина К		3,12±0,22	492,5±41,5	806,0±79,0*	19,8±1,72	10,2±0,80
СІ		2,77±0,17	555,6±44,0	644,5±63,9	21,0±2,20	11,6±0,61
СІ+ Речовина К		4,1510,14* ^В	521,5±15,6	648,6±51,2	21,8±1,43*	14,7±0,91 ^В
Контроль	2	2,99±0,07	486,7±17,5	537,1±30,6	14,8±1,58	14,1±0,59
Речовина К		2,54±0,10 ^В	619,7±28,6*	640,1±90,2	19,4±1,69	15,0±0,91 ^В
СІ		3,08±0,09	584,8±37,7*	527,6±44,3	22,0±0,96*	11,3±1,29
СІ+ Речовина К		3,32±0,15	619,5±71,4	696,7±58,6* ^В	23,6±1,22*	12,8±0,53
Контроль	6	2,62±0,18	430,0±12,6	492,0±4,0	17,5±0,70	14,2±0,58
Речовина К		2,35±0,16*	428,7±23,5	461,2±38,59	18,8±0,50	15,4±0,82
СІ		3,00±0,17	486,5±29,5	511,3±64,8	18,6±1,64	16,6±1,77
СІ+ Речовина К		2,29±0,17 ^В	526,1±31,7*	500,2±26,1	21,4±2,45	18,1±0,65*
Контроль	Відновний період	2,65±0,42	508,8±47,8	442,1±7,6	14,3±0,64	15,1±1,14
Речовина К		2,43±0,16	491,4±60,2	482,7±25,1	17,3±0,66*	15,7±0,70 ^В
СІ		2,29±0,16	426,3±31,8	412,9±43,7	18,1±0,77*	12,8±0,79
СІ+Речовина К		2,67±0,20	503,8±47,8	473,7±28,8	15,2±1,59	15,9±1,40

Таблиця 4

Інтенсивність процесу неферментативного ВРПОЛ у плазмі крові щурів динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини К для детоксикації організму (M±m)

Серія досліджень	Строк	СХЛ	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція							
			h	H	I _g	<α	t ₁	t ₂	S ₁	S ₂
Контроль	1 тиждень	254±91	21,3±2,8	77,7±6,7	77,7±6,7	22,8±3,7	71,6±15,0	360,0±0,0	18841±2737	17316±2875
Речовина К		776±201*	19,7±1,1	73,0±14,1	73,0±14,1	19,0±4,4	81,7±20,3	351,0±10,0	18313±3837	14156±4336
СІ		306±89	19,3±1,8	62,7±8,1	62,7±8,1	20,5±1,8	85,0±11,5	342,0±12,0	14324±1400	12607±1171
СІ+К		680±100* ^В	27,3±2,8*	67,3±10,6	67,3±10,6	18,2±2,8	82,5±9,7	357,0±4,0	17224±3258	13191±2978
Контроль	2 тиждень	628±154	48,0±11,3	27,3±8,5	23,6±8,5	7,2±3,0	70,0±33,7	330,0±28,0	10177±3339	7374±2419
Речовина К		376±178*	37,0±6,7	30,5±19,0	30,5±19,0	9,5±4,8	87,5±33,7	342,0±20,0	8030±3953*	5772±1838*
СІ		729±130	39,7±3,9	58,3±5,6*	58,3±5,6*	19,2±3,0	56,7±10,6	309,0±27,0	20836±2104*	16463±1383*
СІ+К		1150±354	56,5±15,2	64,5±14,6	55,0±14,6	23,7±3,9*	71,2±16,8	312,0±27,0	21933±4367	15030±3798
Контроль	6 тиждень	357±142	32,8±3,4	51,6±3,9	48,8±4,3	15,2±1,5	40,0±3,2	312,0±29,0	16733±428	14950±1080
Речовина К		706±264	39,3±4,9	35,0±9,2	35,0±9,2	9,7±1,4*	67,5±7,1**	338,0±23,0	14773±2711	10772±2890
СІ		510±202	38,0±6,7	51,0±9,0	51,0±9,0	16,5±3,1	33,7±7,0*	336,0±27,0	18180±3500	15117±2860
СІ+К		357±49	46±3,9*	74±6,0*	56,8±8,6	27,6±2,6**	49,0±6,4	219,0±9,0**	24920±2726*	22777±2847*
Контроль	Відновний період	434±125	55,3±14,1	44,7±13,8	23,7±6,4	12,5±5,3	75,0±22,5	239,0±54,0	13477±4147	10635±4460
Речовина К		384±102	53,0±20,2	72,0±9,0	58,0±4,9**	27,2±7,0	41,2±7,0	266,0±38,0	22745±3903	20365±3237
СІ		655±213	51,5±9,0	43,0±14,0	30,0±3,9	12,7±7,6	47,5±21,0	226,0±28,0	17638±4064	13706±4026
СІ+К		347±75	42,7±3,9	84,6±10,6**	71,0±4,2**	33,2±5,3*	28,3±5,3	249,0±31,0	27601±3825*	25521±3735*

Таблиця 5

Інтенсивність процесу неферментативного ВРПОЛ у гомогенатах тканини печінки щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини К для детоксикації організму (M±m)

Серія досліджень	Строк	СХЛ	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція							
			h	H	I _g	<α	t ₁	t ₂	S ₁	S ₂
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Контроль	1 тиждень	1753±229	87,3±6,4	239,0±9,0	79,7±3,5	80,5±0,9	19,2±2,6	122,0±7,0	7095±4632	55348±5356
Речовина К		3148±1109	227,0±81,0	185,0±13,0**	62,0±8,8*	70,3±3,2**	32,5±3,5*	144,0±5,0**	66925±4887	37607±4130**
СІ		1714±267	78,7±11,3	276,0±7,0*	91,7±7,1	83,5±0,5*	24,2±2,6	117,0±6,0	71146±3423	63057±3980
СІ+К		3299±349**	138,0±25,0	209,0±36,0	60,3±6,0**	72,8±3,5*	30,0±3,5*	148,0±12,0*	6181±6218	42597±5492*
Контроль	2 тиждень	3881±616	293,0±86,0	287,0±62,0	90,3±7,1	82,8±1,1	15,0±1,8	75,8±4,4	84457±1864	61273±3454
Речовина К		4295±627	285,0±31,0	219,0±13,0*	61,0±9,5*	81,3±1,1	16,7±2,6	78,7±9,5	75707±3163*	44702±5166**
СІ		3530±596*	254,0±69,0	288,0±20,0	83,3±5,3	82,3±1,2	14,2±2,6	85,8±4,4	85030±5888	63799±6195
СІ+К		1169±566*	106,0±30,0*	300,0±22,0	75,0±2,2	83,0±0,6	18,7±4,2	95,0±14,0	71840±7248	64858±7494
Контроль	6 тиждень	2548±303	118±14,0*	291,0±28,0	104,0±6,0	83,7±0,7	16,7±0,9	101,0±3,0	87347±3562	71560±3072
Речовина К		3430±820	165,0±26,0	268,0±8,0*	65,3±11,6**	84,2±0,7	25,8±1,8**	80,0±4,4*	66753±1803**	45991±3646**
СІ		2163±275	114,0±19,0	355,0±24,0	94,0±5,6	85,0±0,7	14,2±1,8	85,0±7,0	95422±5346	82445±5706
СІ+К		3648±268**	250,0±21,0**	318,0±17,0	48,0±6,9**	83,6±0,9	19,0±3,2	62,4±7,5*	75627±3808*	53736±3003**

Продовження таблиці 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Контроль	Відновний період	5062±1106	306,0±67,0	243,0±26,0	80,3±14,5	76,7±4,6	24,2±4,4	107,0±6,0	87774±2727	55371±10223
Речовина К		4236±470	308,0±76,0*	180,0±15,0*	48,4±5,2*	73,6±2,6*	31,0±4,3*	126,0±9,0	63419±4473*	41083±4389*
СІ		2884±476	122,0±9,0*	362,0±41,0*	103±8	84,0±1,1	14,0±2,1	101,0±10,0	85544±3279	67115±5162
СІ+К		2401±584*	104,0±11,0*	218,0±11,0*	66,0±9,5*	74,7±2,3*	18,3±4,4	122,0±11,0	68157±6598*	53752±9752

Таблиця 6

Вміст кінцевих продуктів ВРПОЛ, загальних сульфгідрильних груп і відновленого глютаміону у біологічних субстратах щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини К для детоксикації організму (M+m)

Показники	Серія досліджень	Термін дослідження, тижні			
		1	2	6	Відновний період
С-ТБКАС в печінці, нмоль/г-год	Контроль	48±4,9	67±4	49±1,8	91±13
	Речовина К	73±7,4	93±8	96±8,5*	80±6,2
	СІ	78±7,2*	99±9,9*	72±6,2*	120±6,8
	СІ+К	97±6,6*	109±7,6*	125±9,2*	108±11
Аз-ТБКАС в печінці, нмоль/г-год	Контроль	2600±124	2517±71	2983±195	2333±124
	Речовина К	2600±133	2492±53	2475±124	2225±115
	СІ	2658±97	2475±53	2450±53	2390±54
	СІ+К	2520±106	2525±44	2250±195	2380±96
ТБКАС. в еритроцитах, мкмоль/л-год	Контроль	26,7±1,8	58,9±5,9	56,7±2,9	44,2±2,3
	Речовина К	49,1±8,6*	43,1±3,2	45,5±2,9	48,6±4,1
	СІ	32,5±2,9	90,0±10,0*	58,0±2,3	42,7±1,1
	СІ+К	48,2±7,0*	48,2±2,9 ^a	49,0±3,6	59,9±1,6 ^a
SH-групи в сироватці крові, ммоль/л	Контроль	0,61±0,03	0,59±0,06	0,66±0,03	0,54±0,05
	Речовина К	0,64±0,04	0,63±0,04	0,79±0,06	0,51±0,04
	СІ	0,64±0,05	0,52±0,05	0,70±0,05	0,46±0,01
	СІ+К	0,59±0,04	0,66±0,05	0,67±0,05	0,64±0,06 ^a
Відновлений глютаміон в крові, ммоль/л	Контроль	0,108±0,007	0,097±0,006	0,118±0,007	0,155±0,017
	Речовина К	0,115±0,010	0,126±0,017	0,129±0,011	0,113±0,006
	СІ	0,112±0,009	0,088±0,009	0,118±0,004	0,178±0,020
	СІ+К	0,108±0,005	0,076±0,007	0,129±0,017	0,151±0,014

Таблиця 7

Активність ферментів антиоксидантного захисту організму, індикаторних ферментів в сироватці крові щурів та специфічні показники наявності свинцевої інтоксикації в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини К для детоксикації організму (M+m)

Показники	Серія досліджень	Строки експерименту, тижні			
		1	2	6	Відновний період
1	2	3	4	5	6
Гематокрит	Контроль	40,8±2,8	38,5±1,5	46,8±0,9	42,4±2,4
	СІ	39,2±1,5	33,7±2,0*	41,0±0,6*	47,4±1,4
	Речовина К	32,3±2,2 ^a	31,3±1,2*	38,2±1,2*	43,4±2,2 ^a
	СІ+К	32,8±3,3 ^a	29,3±1,7 ^a	33,2±1,5 ^a	41,8±1,7 ^a
Еритроцитарний протопорфірин	Контроль	66,0±3,9	76,0±5,5 ^c	49,2±2,6 ^c	64,5±4,5
	СІ	87,4±8,5*	122,2±7,6 ^a	181,5±6,8 ^a	136,8±1,8 ^a
	Речовина К	73,3±4,7*	86,0±3,5*	61,3±4,3 ^a	59,8±3,4
	СІ+К	87,2±7,3*	125,2±5,5 ^a	185,0±12,1 ^a	166,2±10,9 ^a
Фермент ХЕ	Контроль	105,1±2,5	107,0±2,1	115,5±6,8	90,1±6,0
	СІ	106,7±1,7	108,0±2,8	113,0±3,1	80,6±4,1
	Речовина К	111,0±4,3	109,5±6,1	106,0±5,0	83,9±2,3
	СІ+К	111,4±4,5	112,7±3,9	109,1±4,6	80,1±2,9
Фермент ЦП	Контроль	281,5±14,0	261,7±14,7	359,5±10,8	381,5±28,2
	СІ	257,4±7,9	296,0±18,8	392,3±30,4	431,3±9,2*
	Речовина К	365,3±14,5 ^a	246,9±27,8	403,9±15,1*	551,3±21,6 ^a
	СІ+К	383,5±29,2 ^a	328,3±16,2*	389,8±19,1	530,9±15,9 ^a

Продовження таблиці 7

1	2	3	4	5	6
Фермент СОД	Контроль	60,6±5,8	67,9±1,8	71,2±2,3	82,1±2,1 ^c
	CI	67,5±3,1	77,0±2,8*	139,0±5,8*	87,8±2,0 ^c
	Речовина К	70,9±2,3*	76,6±2,4*	85,8±4,2 ^{ad}	136,2±5,5 ^{ad}
	CI+K	77,9±5,6*	76,4±3,5*	101,4±7,8 ^{ad}	136,4±10,9 ^{ad}
Фермент КТ	Контроль	2,8±0,3	3,1±0,1	3,5±0,5	3,9±0,2
	CI	1,5±0,4*	1,9±0,2*	1,8±0,1*	3,3±0,4
	Речовина К	2,9±0,2 ^a	3,6±0,5 ^a	2,7±0,3 ^a	2,8±0,2*
	CI+K	1,3±0,1*	1,9±0,1*	2,3±0,2*	3,1±0,2*

Таблиця 8

Стан неспецифічної резистентності організму щурів в динаміці моделювання
субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини К для детоксикації організму (M±m)

Показники	Серія досліджень	Строки експерименту, тижні			
		1	2	6	Відновний період
ФАН, ФІ, %	Контроль	19,8±0,9	20,8±0,9	18,8±3,1	20,2±1,5
	CI	11,3±1,9*	30,7±1,2*	15,3±2,3	26,2±0,7*
	Речовина К	14,7±1,1*	11,5±0,9 ^{ad}	12,3±1,1*	25,7±1,0*
	CI+K	8,8±0,7*	19,8±1,3 ^a	13,7±1,0	24,7±1,4*
ФАН, ФЧ, ум. од.	Контроль	2,9±0,2	3,0±0,1	2,5±0,2	3,2±0,2
	CI	1,8±0,2*	4,2±0,1 ^{bc}	3,5±0,1*	3,3±0,2
	Речовина К	2,7±0,1 ^c	2,5±0,1 ^{ad}	2,7±0,1 ^a	5,1±0,1 ^{ad}
	CI+K	1,6±0,1*	2,4±0,1 ^{ad}	2,7±0,1 ^a	5,1±0,4 ^{ad}
НСТ-тест спонтанний, %	Контроль	12,3±1,4	15,0±0,9	19,0±0,8	39,2±1,9 ⁺
	CI	16,7±2,1	13,2±1,2	27,5±2,2*	33,0±2,5 ⁺
	Речовина К	26,2±2,6 ^{ad}	11,8±1,4	9,7±0,8 ^{ad}	20,2±0,9 ^{ad}
	CI+K	16,0±1,3	12,8±1,2	11,8±1,7 ^{ad}	20,7±1,2 ^{ad}
НСТ-тест активований, %	Контроль	24,3±1,9	20,5±0,8	25,7±1,4	35,7±1,5
	CI	27,3±2,7	14,2±0,5*	32,3±2,7*	20,8±2,2*
	Речовина К	32,7±1,1*	19,8±2,0 ^a	14,8±1,3 ^{ad}	29,2±0,8*
	CI+K	20,0±2,2	18,8±1,0 ^a	13,2±2,4 ^{ad}	31,8±0,9 ^{ad}
Титр комплементу, CH ₅₀	Контроль	43,1±4,6	33,6±1,3 ^c	29,6±2,3 ^c	34,4±2,1
	CI	17,4±1,2*	18,9±0,8*	24,3±1,3*	23,8±1,6*
	Речовина К	22,3±0,7*	31,4±4,2 ^a	17,9±0,7 ^{ad}	21,7±1,0*
	CI+K	16,0±0,3*	25,2±0,7 ^{ad}	21,3±0,9*	24,5±1,6*
ЦІК високо-мол., од. опт. щільності	Контроль	0,046±0,005	0,045±0,005	0,077±0,0	0,084±0,004
	CI	0,041±0,004	0,099±0,011*	0,155±0,008*	0,098±0,020
	Речовина К	0,052±0,009	0,067±0,001 ^{ad}	0,106±0,013 ^{ad}	0,087±0,013
	CI+K	0,093±0,014 ^{ad}	0,176±0,004 ^{ad}	0,115±0,014 ^{ad}	0,105±0,006*
ЦІК низько-мол., од. опт. щільності	Контроль	0,146±0,013	0,167±0,018	0,204±0,027	0,235±0,023
	CI	0,232±0,009*	0,184±0,016	0,362±0,023*	0,263±0,021
	Речовина К	0,214±0,025*	0,184±0,013	0,199±0,011 ^a	0,231±0,024
	CI+K	0,213±0,023*	0,284±0,014 ^{ad}	0,220±0,017 ^a	0,299±0,016*

Таблиця 9

Вміст катіонів свинцю у біологічних субстратах щурів в динаміці моделювання
субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини А для детоксикації організму (M±m)

Термін експерименту, серія досліджень	Вміст свинцю у біологічних субстратах щурів					
	Кров, мкг/мл	Печінка, мкг/г	Селезінка, мкг/г	Нирки, мкг/г	Мозок, мкг/г	Кістка, мкг/г
1	2	3	4	5	6	7
1 тиждень						
Контроль	0,19±0,02	1,10±0,07	0,95±0,08	0,79±0,12	0,73±0,14	16,70±0,48
Речовина А	0,24±0,04	1,01±0,07	0,90±0,09	0,57±0,15	0,50±0,09	15,22±0,40
CI	1,97±0,26*6	7,53±0,38*6	15,48±1,57*6	57,39±0,48*6	0,70±0,06	40,14±3,87*6

Продовження таблиці 9

1	2	3	4	5	6	7
CI+A	0,72±0,07*а,б	3,87±0,11*а,б	3,05±0,22*а,б	5,13±0,91*а,б	0,67±0,14	30,68±1,72*а,б
2 тижні						
Контроль	0,16±0,03	1,01±0,01	0,88±0,16	1,57±0,13	0,86±0,10	19,64±1,05
Речовина А	0,24±0,40	0,70±0,03	0,98±0,06	0,75±0,12	0,79±0,11	13,38±2,04
CI	1,17±0,05*б	6,22±0,08*б	9,41±1,65*б	14,25±1,32*б	1,47±0,20*б	4652±413*б
CI+A	0,72±0,08*а,б	3,59±0,17*а,б	6,48±1,26*а,б	5,71±0,65*а,б	1,49±0,27*б	55,05±4,10*б
6 тижнів						
Контроль	0,17±0,04	0,75±0,01	1,09±0,11	0,72±0,03	1,20±0,35	16,16±0,38
Речовина А	0,26±0,04	0,66±0,08	0,92±0,17	0,76±0,08	0,23±0,04*	21,52±1,22
CI	1,80±0,28*б	7,60±0,30*б	12,59±1,21*б	56,55±8,48*б	1,33±0,30	159,31±8,18*б
CI+A	1,21±0,13*а,б	4,33±0,48*а,б	11,39±2,73*б	8,29±1,69а,б	1,47±0,15	44,57±10,73*а,б
Відновний період						
Контроль	0,38±0,03	0,73±0,05	1,32±0,09	1,02±0,15	0,60±0,19	16,76±0,91
Речовина А	0,39±0,02	0,88±0,04	1,07±0,07	0,88±0,11	1,00±0,11	15,64±0,38
CI	0,67±0,05*б	1,68±0,07*б	3,80±0,27*б	3,12±0,22*б	1,05±0,12	136,75±9,05*б
CI+A	0,64±0,05*б	2,16±0,16*а,б	2,66±0,19*б	4,55±0,71*б	1,27±0,12*	73,62±5,51*а,б

Примітка: Позначена достовірна різниця ($p \leq 0,05$) між показниками у групах тварин:

* - у порівнянні з контролем;

а - у порівнянні з свинцевою інтоксикацією (CI); б - у порівнянні з контролем речовини А.

Таблиця 10

Вміст кінцевих продуктів ВРПОЛ, загальних сульфгідрильних груп і відновленого глутатіону у біологічних субстратах щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини А для детоксикації організму ($M \pm m$)

Показники	Серія досліджень	Термін дослідження, тиждень			
		1	2	6	Відновний період
С-ТБКАС в печінці, нмоль/г-год	Контроль	68±6	78±4	93±2	67±8
	Речовина А	99±13*	40±7*	57±6*	43±6*
	CI	107±14*	70±6	118±9*	85±9
	CI+A	136±18*	91±11	61±10 ^а	88±8 ^б
Аз-ТБКАС в печінці, нмоль/г-год	Контроль	2574±106	2816±116	2940±247	2871±145
	Речовина А	2683±109	2396±151*	2600±182	2956±172
	CI	2850±135	2480±180	3200±133	2423±164
	CI+A	2526±116	2937±106 ^б	3530±268 ^б	2785±124
Дієнові кон'югати в сироватці крові, ммоль/л	Контроль	0,82±0,12	0,69±0,07	0,77±0,07	0,75±0,07
	Речовина А	0,75±0,10	0,66±0,09	0,84±0,09	0,77±0,11
	CI	0,87±0,15	1,00±0,10*	0,92±0,07	0,73±0,07
	CI+A	0,88±0,13	0,83±0,07	0,83±0,05	0,58±0,09
Триєнові кон'югати в сироватці крові, ммоль/л	Контроль	0,27±0,04	0,21±0,03	0,20±0,02	0,21±0,04
	Речовина А	0,23±0,03	0,23±0,01	0,26±0,02*	0,18±0,03
	CI	0,32±0,06	0,36±0,04*	0,31±0,03*	0,22±0,03
	CI+A	0,30±0,05	0,21±0,05 ^а	0,27±0,02*	0,23±0,04
SH-групи в сироватці крові, ммоль/л	Контроль	0,56±0,04	0,53±0,06	0,65±0,06	0,53±0,06
	Речовина А	0,55±0,07	0,52±0,03	0,75±0,04	0,75±0,04*
	CI	-	0,49±0,04	0,36±0,03	0,59±0,04
	CI+A	0,54±0,05	0,40±0,06	0,59±0,08 ^а	0,59±0,08
Відновлений глутатіон в крові, ммоль/л	Контроль	0,106±0,007	0,105±0,003	0,089±0,008	0,084±0,010
	Речовина А	0,089±0,015	0,105±0,003	0,105±0,008	0,105±0,010
	CI	0,096±0,013	0,097±0,008	0,073±0,010	0,107±0,004
	CI+A	0,096±0,016	0,115±0,008	0,109±0,006 ^а	0,114±0,008*

Примітки: 1. С - ТБКАС - сполуки, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, та утворюються за спонтанним шляхом.

2. Аз - ТБКАС - сполуки, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, та утворюються за аскорбат-залежним шляхом.

Таблиця 11

Стан периферичної крові у щурів в динаміці моделювання
субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини А для детоксикації організму (М±m)

Показники	Серія досліджень	Строки експерименту, тижні			
		1	2	6	Відновний період
Еритроцити, $10^{12}/л$	Контроль	3,9±0,1	3,6±0,1	3,8±0,1	3,5±0,3
	СІ	3,6±0,2	3,8±0,1	3,6±0,1	3,7±0,1
	Речовина А	3,4±0,1*	3,7±0,1	3,9±0,1	3,3±0,1
	СІ+А	3,6±0,1	3,5±0,1	3,7±0,1	3,8±0,1
Гемоглобін, г/л	Контроль	150,0±3,8	124,0±5,2	152,0±1,6	140,0±7,8
	СІ	128,0±9,4*	117,0±8,3	134,0±1,3*	134,0±6,3
	Речовина А	141,0±5,7	130,0±1,9	151,0±1,3	133,0±4,9
	СІ+АП	147,3±4,5	130,0±1,8	133,0±6,2*	146,0±3,3
Лейкоцити, 10%	Контроль	6,7±0,7	7,8±0,7	5,9±0,8	5,1±0,4
	СІ	6,7±0,5	7,1±0,6	6,4±0,6	5,7±0,7
	Речовина А	7,9±1,1	7,8±0,3	5,6±0,1	6,8±0,4
	СІ+А	11,3±0,7*	11,2±0,7*	5,6±0,2	9,2±1,3*

Таблиця 12

Стан неспецифічної резистентності організму щурів в динаміці моделювання
субхронічної свинцевої інтоксикації і застосування речовини А для детоксикації організму (М±m)

Показники	Серія досліджень	Строки експерименту, тиждень			
		1	2	6	Відновний період
ФАН, ФІ, %	Контроль	8,3±0,6	13,0±0,7	11,6±1,7	17,8±3,0
	СІ	7,0±1,1	21,8±1,1*	12,2±0,8	19,8±1,3
	Речовина А	16,7±1,5*	33,5±3,2*	18,8±1,2*	16,4±1,1
	СІ+А	14,3±1,7*	27,5±1,7*	21,8±2,1*	26,0±1,1*
ФАН, ФЧ, од.	Контроль	2,1±0,2	3,4±0,4	2,4±0,1	2,9±0,3
	СІ	1,7±0,2	2,8±0,2	2,4±0,2	3,4±0,5
	Речовина А	2,7±0,1*	2,7±0,2	2,8±0,1	3,3±0,2
	СІ+А	2,7±0,1*	3,4±0,1	3,1±0,1*	3,2±0,1
НСТ-тест спонтанний, %	Контроль	15,0±1,2	15,1±1,0	8,8±0,5	9,0±0,4
	СІ	6,0±0,8*	9,2±1,3*	6,4±0,7*	5,0±0,4*
	Речовина А	15,0±1,1	14,2±1,9	18,2±2,0*	11,2±1,2
	СІ+А	11,5±0,8*	13,8±0,7	14,4±1,3*	11,6±0,7*
НСТ-тест активований, %	Контроль	19,0±0,7	15,7±2,8	17,2±1,2	16,8±0,7
	СІ	5,7±0,6*	11,3±1,5	6,6±0,9*	7,8±0,7*
	Речовина А	20,0±0,9	18,2±0,5	20,2±2,6	20,4±2,0
	СІ+АП	19,5±1,1	15,6±1,4	8,0±0,6*	19,6±1,3*
Титр комплементу, CH_{50}	Контроль	55,6±5,6	49,4±3,9	53,5±5,9	39,8±0,1
	СІ	24,1±2,8*	28,7±2,9*	54,5±4,5	35,4±2,7
	Речовина А	33,8±3,6*	32,5±0,5*	50,7±6,5	33,1±1,0*
	СІ+А	56,5±4,2	43,7±3,4	62,5±5,1	36,7±1,4
ЦІК високомол., од. опт. щільності	Контроль	0,034±0,009	0,086±0,016	0,042±0,004	0,206±0,029
	СІ	0,055±0,016	0,072±0,017	0,043±0,012	0,117±0,024*
	Речовина А	0,018±0,006	0,099±0,015	0,049±0,014	0,118±0,009*
	СІ+А	0,019±0,009	0,064±0,011	0,035±0,007	0,113±0,025*
ЦІК низькомол., од. опт. щільності	Контроль	0,136±0,009	0,232±0,002	0,156±0,002	0,359±0,015
	СІ	0,166±0,003*	0,208±0,004*	0,158±0,009	0,269±0,005*
	Речовина А	0,105±0,009*	0,280±0,003*	0,202±0,004*	0,307±0,020*
	СІ+А	0,129±0,002	0,264±0,004*	0,162±0,002*	0,286±0,003*

Таблиця 13

Вміст катіонів свинцю у біологічних субстратах щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації внутрішньоочеревинним введенням 1/50LD₅₀ ацетату свинцю (M±m)

Термін експерименту, серія досліджень	Вміст свинцю у біологічних субстратах щурів		
	Кров, мкг/мл	Печінка, мкг/г	Мозок, мкг/г
5 тижнів			
Контроль	0,36±0,09	1,74±0,25	2,44±0,34
CI	1,78±0,33*	7,99±1,00*	6,26±1,04*

Таблиця 14

Стан периферичної крові у щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації свинцю внутрішньоочеревинним введенням 1/50LD₅₀ ацетату свинцю (M±m)

Показники			Серія досліджень	Строки експерименту, тижні	
				1	5
Еритроцити, 10 ¹² /л			Контроль	7,3±0,4	7,3±0,4
			CI	7,5±0,3	5,7±0,6*
Гемоглобін, г/л			Контроль	148,0±11,0	148,0±11,0
			CI	154,0±7,6	131,0±3,6
Лейкоцити, 10%			Контроль	5,3±0,1	5,3±0,1
			CI	5,8±0,6	5,3±0,1
Лейкограма	еозінофіли		Контроль	1,7±0,6	1,7±0,6
			CI	3,0±0,6*	1,0±0,8
	базофіли		Контроль	0,6±0,2	0,6±0,2
			CI	0,8±0,4	0,3±0,4
	нейтрофіли	юні	Контроль	6,7±1,7	6,7±1,7
			CI	9,6±1,5	8,3±2,1
		п-я	Контроль	14,4±1,4	14,4±1,4
			CI	13,4±1,7	12,3±0,4*
		с-я	Контроль	23,4±1,5	23,4±1,5
			CI	23,8±2,4	21,3±3,0
	лімфоцити		Контроль	48,0±3,0	48,0±3,0
			CI	43,8±4,9	50,7±5,1
	моноцити		Контроль	5,4±1,2	5,4±1,2
			CI	5,6±1,1	6,0±1,7

Таблиця 15

Активність ферментів антиоксидантного захисту організму, індикаторних ферментів у тканині печінки і сироватці крові щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації внутрішньоочеревинним введенням 1/50LD₅₀ ацетату свинцю (M±m)

Показники		Серія досліджень	Строки експерименту, тижні	
			1	5
1	2	3	4	5
Фермент АЛТ	сироватка	контроль	1,07±0,07	1,07±0,07
	печінка		57,40±1,33	57,40±1,33
	сироватка	CI	0,83±0,03*	1,06±0,06
	печінка		55,30±1,80	53,8±2,30
Фермент АСТ	сироватка	контроль	1,20±0,08	1,20±0,08
	печінка		48,90±1,90	48,90±1,90
	сироватка	CI	1,23±0,06	1,25±0,07
	печінка		42,70±1,07*	42,20±1,93*
Фермент ЛДГ	сироватка	контроль	13,40±1,09	13,40±1,09
	печінка		187,00±5,30	187,00±5,30
	сироватка	CI	11,60±0,49	17,50±0,57*
	печінка		171,50±5,53*	176,00±5,60

Продовження таблиці 15

1	2	3	4	5
Фермент ЛФ	сироватка	Контроль	7,50±0,18	7,50±0,18
		CI	6,73±0,27	7,64±0,47
Фермент ХЕ	сироватка	Контроль	37,50±2,40	37,50±2,40
		CI	36,50±2,50	17,80±2,70*
Фермент ЦП, мг/л	сироватка	Контроль	379,00±19,00	379,00±19,00
		CI	414,00±35,70	407,00±18,90
Фермент СОД, Оак/мл	еритроцити	Контроль	23,70±2,90	23,70±2,90
		CI	33,30±8,50	24,40±6,90
Фермент КТ, МО/мл	еритроцити	Контроль	3,30±0,30	3,30±0,30
		CI	5,40±1,40*	1,90±0,20*

Таблиця 16

Стан неспецифічної резистентності організму щурів в динаміці моделювання субхронічної свинцевої інтоксикації внутрішньоочеревинним введенням 1/50LD₅₀ ацетату свинцю (M±m)

Показники	Серія досліджень	Строки експерименту, тижні	
		1	5
ФАН, ФІ, %	Контроль	70,2±2,9	68,0±1,8
	CI	77,0±2,4*	72,0±0,4*
ФАН, ФЧ, ум. од.	Контроль	2,8±0,3	3,2±0,2
	CI	3,1±0,2	3,7±0,5
Опсоніни ФІ, %	Контроль	23,2±1,1	23,2±1,1
	CI	19,0±1,1*	32,7±0,9*
Опсоніни ФЧ, у. о.	Контроль	3,7±0,1	3,7±0,1
	CI	3,6±0,3	5,9±0,2*
НСТ-тест спонтанний, %	Контроль	20,9±1,1	20,9±1,1
	CI	14,5±3,4*	31,3±0,8*
НСТ-тест активований, %	Контроль	27,4±1,4	27,4±1,4
	CI	18,2±3,4*	28,7±0,8
Титр комплементу, CH ₅₀	Контроль	63,7±1,5	63,7±1,5
	CI	70,0±3,5*	60,0±4,2
ЦІК низькомол., од. опт. щільності	Контроль	0,460±0,037	0,460±0,037
	CI	0,879±0,021*	0,597±0,082*
ЦІК високомол., од. опт. щільності	Контроль	0,200±0,052	0,200±0,052
	CI	0,087±0,004*	0,253±0,013

Джерела інформації:

1. Neltru Bimla, Kaushal Shivani. Biochemical and histological alterations following experimental lead poisoning //J. Trace Elem. Exp. Med. -1991. - V.4. №4. P. 203-209.

2. Tandon S.K., Krashru D.M. Chelation in metal intoxication. XXXVI. Effect of substituted piperazine ditiocarbamates in lead-exposed rats //Acta Pharmacol. Sin. -1991. -V.12. №5. -P.391-394.

3. Kamarkar Nivedita, Saxena Reno, Anand Shen. Effect of lead acetate on erythrocyte morphol-

ogy in rats //Indian J. Exper. Biol. -1990. -V.28. - №11. -P.1084-1085.

4. Кушнева В.С., Колтунова И.Г. Пектины различной степени этерификации и пектиносодержащий препарат «Медетопект» как факторы, способствующие элиминации свинца их организма (экспериментальные исследования) //Мед. труда и пром. экология. -1997. -№7. -С.27-31.

5. Патент України №60808, Бюл. №6, 2005р.

6. Патент України №45593, Бюл. №4, 2002р.

7. Патент України №9327, Бюл. №9, 2005р.