

Стежка В.А., к.м.н.

НАУКОВО ОБГРУНТОВАНІ ПРИНЦИПИ І ПІДХОДИ ДО ВТОРИННОЇ МЕДИКО- БІОЛОГІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ЕКОЛОГІЧНО ОБУМОВЛЕНОЇ ТА ПРОФЕСІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ПОВ'ЯЗАНОЇ З ВПЛИВОМ НА ЛЮДИНУ СПОЛУК СВИНЦЮ. ЧАСТИНА II. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ДЕТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ВІД ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Інститут медицини праці АМН України, м.Київ, Україна

МПБХР разом з Комісією ЄС проведено клінічне дослідження ефективності антидотів та інших речовин, які рекомендовані до застосування для попередження всмоктування, підсилення виведення важких металів та лікування клінічних проявів інтоксикації [1]. З числа хелатуючих агентів досліджувалися дефектоксамін, прусський голубий, тріентин, $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$, пеніцилламін, ацетилпеніцилламін, дімеркапрол, 2,3-дімеркапто-1-пропансульфокислота, та 2,3-дімеркаптоянтарна кислота. Але вони володіють значними побічними ефектами і тому не придатні для систематичного (тривалого) використання з профілактичною метою. Зокрема, у дослідженні [2] 20 чоловікам у віці 21-71 рік, що мали професійний контакт на протязі 1-40 років зі свинцем, внутрішньовенно інфузували комплексоутворювач $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ у дозі 1 г і у добовій сечі визначали вміст свинцю. Останній становив 170-1650 мкг (середнє значення 916 мкг). Кількість свинцю, яка виводилася хелатором, корелювала ($r=0.86$) з вмістом свинцю у крові

(200-550 мкг/л), але не у кістках, де за визначенням за допомогою рентгенофлюоресцентного методу його вміст становив 5-430 мкг/г. Авторами зроблено висновок, що $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ зв'язує та виводить з організму свинець, який знаходиться у крові та тканинах внутрішніх органів, але не впливає на рівень свинцю, що депонований у кістковій тканині.

Багатьма дослідниками в експериментах вивчається ефективність застосування для детоксикації організму від важких металів спеціально синтезованих сполук — дітіокарбаматів (ДТК). Зокрема, вивчення 23 синтезованих ДТК показало, що співвідношення між гідрофільними та гідрофобними групами у їхніх молекулах являється найбільш важливою структурною характеристикою, від якої залежить здатність до мобілізації внутрішньоклітинного кадмію, орагноспецифічність дії, відносна "схильність" до переносу кадмію до тканини мозку та їхня власна токсичність [3]. Авторами показано, що токсичний вплив кадмію на тканини мозку може бути

ослаблено і навіть знято додатковим введенням до молекули ДТК гідрофільних груп, чим попереджується утворення ліпідорозчинних кадмієвих комплексів, які легко проникають у мозок. Присутність у молекулі ДТК додаткових іонних зарядів заважає проникненню хелатору через мембрану клітини та знижує його здатність до мобілізації кадмію з внутрішньоклітинних депо. Показано також, що структурні особливості ДТК для оптимальної мобілізації кадмію з тканини печінки і нирок не ідентичні. Встановлено залежність інтенсивності мобілізації кадмію від структури спеціально синтезованих ДТК та різна їхня ефективність. У мишей, які отримували внутрішньочеревинно 0.03 мг хлориду кадмію, цими авторами проведено порівняльне вивчення здатності синтезованих з лактози — лактозодітіокарбамату (ЛДТК) та з мальотріози — мальотріозодітіокарбамату (МДТК) до його мобілізації і залежність цього ефекту від структури окремих сполук. ЛДТК і МДТК вводили мишам у дозі 0.4 мМ/кг на протязі 5 днів, починаючи з 5 по 14 день після введення кадмію, та визначали вміст останнього у печінці і нирках. Встановлено, що ЛДТК у багато разів більш ефективно мобілізує кадмій, ніж МДТК. Даний ефект автори пов'язують з обмеженнями у розмірі гідрофільних груп, які можна ввести до структури молекули МДТК у порівнянні з молекулою ЛДТК. Серед аліфатичних похідних сполуки з довжиною більше 8 атомів вуглецю менш ефективні, ніж сполуки з меншою довжиною алкільної групи. Так, циклогексиллактамін-ДТК знижує вміст кадмію у печінці, нирках, та в цілому у організмі, відповідно, на 71%, 72% та 93%. Рівно ефективні з ним 4-метилбензильний та 3,4-диметилбензильний аналоги з серії ЛДТК, тоді як 2-морфолінетильний та 3-морфолінпропильний аналоги були неактивні у відношенні мобілізації кадмію.

В умовах *in vitro* показана різна ефективність N-бензил-d-глутаміндітіокарбамату (I) та мезо-2,3-дімеркаптоянтарної кислоти (II) для мобілізації та виведення "старого" кадмію з гепатоцитів шурів [4]. Шури отримували на протязі 3 місяців кадмій з питною водою у концент-

рації 50 мг/л, що привело до його накопичення у тканині печінки на рівні 8.84 мкг/г. У динаміці експерименту не виявлено впливу кадмію на структуру цитоплазматичних мембран гепатоцитів, внутрішньоклітинний вміст глутатіону, утворення сечовини, інтенсивність вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ). У концентрації 56.2 мг/20 мл культурального середовища І не впливав, а його концентрації 186 та 392 мг/20 мл середовища однаково посилювали виведення кадмію з гепатоцитів, не змінюючи їхню життєздатність, вміст глутатіону і синтез сечовини. Тоді як ІІ у концентрації 87.5 мг/20 мл середовища знижував на 20-30% синтез сечовини у гепатоцитах і не впливав на вихід кадмію з них.

Інші автори досліджували здатність деяких похідних дітіокарбаматів (піперазин-ДТК) впливати на біологічні ефекти свинцю [5]. Щурі на протязі 10 тижнів отримували з питною водою свинець у концентрації 0.1%, після чого їм на протязі 4 днів вводили внутрішньошлунково 400 мкмоль/кг одного з наступних ДТК: піперазин-гексагідрат-ДТК (І), N-метилпіперазин-ДТК (ІІ), N-3-хлорфенілпіперазин-ДТК (ІІІ), N-бензилпіперазин-ДТК (ІV). Автори встановили, що всі ДТК не впливали на пов'язане з дією свинцю зниження вмісту гемоглобіну у крові та активність ферменту дегідратази дельта-амінолевулінової кислоти в еритроцитах, але І і ІІ суттєво знижували підвищене внаслідок впливу свинцю виведення дельта-амінолевулінової кислоти з сечею. Після введення щурам І-ІV знижувався майже до норми підвищений внаслідок впливу свинцю рівень цинк-протопорфірину у крові. Активність ферменту церулоплазміну у плазмі крові не змінювалася під впливом свинцю, але суттєво знижувалася після застосування ІІІ та ІV. Всі ДТК, що вивчалися, знижували вміст свинцю у крові, І та ІІ — в тканині печінки, ІІІ та ІV — в нирках. Ні один з ДТК не знижував вміст свинцю у стегнових кістках, та не збільшував виведення з сечею міді і цинку. З точки зору авторів, ДТК ІІ та ІІІ перспективні для подальшого вивчення, як можливі антидоти свинцю.

Терапія хелатуючими засобами була ефективною при лікуванні 32

робочих, які зазнали гострого свинцевого отруєння внаслідок інциденту на виробництві кераміки у Франції [6]. У всіх постраждалих виявлялися симптоми ушкодження ШКК та периферичної нервової системи, зниження вмісту гемоглобіну у крові, підвищення кількості еритроцитів з базофільною зернистістю. У одного з них вміст свинцю у крові був на рівні норми (400 мкг/л), у 9 — нижче неї (100 мкг/л), у 21 перевищував нормальні величини у сечі.

На протязі останніх 25-30 років та, особливо, після аварії на Чорнобильській АЕС, йде активний пошук речовин, здатних здійснювати радіозахисний вплив. Серед них, як доведено численними дослідженнями, найбільш ефективним радіопротектором є альгінова кислота, що являє собою поліуронід, який структурно складається з закономірно розташованих у макромолекулі ізомерних уронових (маннурової і гулурунової) кислот. Завдяючи значній молекулярній масі (4800 — 230000 D), наявності великої кількості функціональних карбоксильних груп і здатності набрякати у воді, альгінову кислоту та її солі відносять до числа природних слабкокіслотних сорбентів. Альгінати добувають з бурих водорослів та широко застосовують як харчову добавку у якості стабілізатора при виробництві морозива, кефіру, сметани, мармеладу, заливних блюд. У останній час доведено, що вони можуть бути введені до виробів з борошна, сиру, деяких консервів [7]. Сорбційні властивості альгінатів визначаються вмістом гулурунової кислоти у їхній макромолекулі. Найбільш ефективними вважаються альгінати зі співвідношенням гулурунової та маннурової кислот, близьким до 1. Введення 0.4-0.8 г/щура альгінату натрію на 67-70% зменшувало накопичення остеотропного радіонукліду ^{90}Sr у хронічному досліді (720 днів). У спостереженнях за участю людей встановлено, що 15-20 г альгінату натрію, який щодобово вводився до організму з молоком або у вигляді 10%-го водного розчину, сприяє зниженню відкладення ^{85}Sr приблизно у 3.4 рази. Ще у 1959 р. А.Науг з співавт. [цитовано по 7] була встановлена спорідненість альгінатів до радіоактивних елементів, яка зни-

жувалася у наступній послідовності: Ba-Pb-Cu-Sr-Cd-Ca-Zn-Ni-Co-Mn-Fe-Mg. Цей ряд засвідчує наявність високої сорбційної здатності у альгінатів по відношенню до свинцю у порівнянні з іншими важкими металами, зокрема зі стронцієм та кадмієм. У експериментальних дослідженнях на щурах, які разом з харчовим раціоном отримували індикаторні кількості ^{85}Sr та альгінати натрію і кальцію у дозах 0.15-0.3 г/щура, було продемонстровано значне зниження кратності накопичення радіоактивного ізотопу у їхньому організмі від 9.74 разів у контролі до 1.29 у досліді [7]. При цьому, більш ефективним було застосування альгінату кальцію у порівнянні з альгінатом натрію.

Враховуючи те, що активне накопичення свинцю у організмі супроводжується втратою ним кальцію, у наших дослідженнях для профілактики розвитку свинцевої інтоксикації у щурів використовувався альгінат кальцію (АК), який отримано з Чорноморських бурих водорослів [8,9]. Щоденне його застосування на протязі 6 тижнів по 0.4 г разом зі стандартним харчовим раціоном у щурів-самців, яким внутрішньоочередово вводилася 1/100 LD₅₀ ацетату свинцю, призводило до зниження інтенсивності накопичення катіонів свинцю 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). Крім цього АК нормалізував у тварин порушену внаслідок свинцевої інтоксикації відносну масу тимусу, надниркових залоз, селезінки та печінки, підвищував неспецифічну (неімунологічну) резистентність організму в динаміці експерименту і стимулював імунну систему через 6 тижнів відновного періоду (післядія). Він проявляв нормалізуючий вплив на активність ВРПОЛ у тканині печінки та плазмі крові, вміст сульфгідрильних груп та відновленого глутатіону у сироватці крові щурів, які зазнавали свинцевої інтоксикації. Гальмівний ефект АК на процес ВРПОЛ за деякими біохімічними показниками зберігався у щурів і через 6 тижнів після припинення його застосування. За результатами гематологічних досліджень АК нормалізував

пов'язане з впливом катіонів свинцю зниження вмісту гемоглобіну у крові у ранній період експерименту. У всі строки експерименту АК нормалізував знижену активність мітохондріального та поза мітохондріального ферментативного шляху окислення глюкози, які забезпечують клітинний енергетичний потенціал та виконання специфічних функцій фагоцитами периферичної крові (респіраторний вибух, процес фагоцитозу). Як у інтактних контрольних щурів, так і у щурів, які зазнавали свинцевої інтоксикації, застосування АК призводило до активації бактерицидних властивостей фагоцитів та фагоцитарної активності нейтрофілів, підвищення зниженого титру комплекменту і зменшення вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові. За наведеними результатами хіміко-аналітичних, гематологічних, біохімічних і імунологічних досліджень встановлена наявність детоксикаційних властивостей у АК по відношенню до катіонів свинцю та відсутність у нього побічного впливу на стан структурно-функціонального і хімічного гомеостазу у інтактних контрольних щурів. Це дає можливість зробити висновок про безпечність та достатню ефективність його застосування для зниження вираженості матеріальної і функціональної кумуляції свинцю у організмі за умови надлишкового його надходження з навколишнього середовища.

Іншими засобами, які рекомендуються до широкого застосування різними дослідниками для цілі виведення радіонуклідів та важких металів з організму є пектини. Пектинові речовини являють собою високомолекулярні композиції, що містять високо- та низько-етерифіковані сполуки. Від співвідношення останніх залежить ефективність реалізації сорбційних, хелатоутворюючих та декорпоруючих властивостей пектинів у різних відділах ШКК. Вважається, що основним механізмом декорпоруючого впливу пектинів, пов'язаного з прискоренням елімінації важких металів з організму, являються продукти його метаболізму у товстому кишківнику під впливом мікрофлори. Одним з таких метаболітів, який здатний до зв'язування важких металів, є галактуронова кислота, що

надходить до крові на інтестинальному рівні кишківника та виводиться через нирки у вигляді галактуронатів важких металів. Існують різні композиції пектинів, що виділяються з яблук, цитрусових та буряків. За даними [10] пектини доцільно використовувати, як речовини, що здатні підсилювати ступінь адаптації людини у екологічно несприятливих зонах, зокрема за показниками сорбції та хелатування і виведення з організму важких металів і інших токсичних субстанцій. При цьому їхнє застосування у практично здорових волонтерів з екологічно несприятливих зон не супроводжувалося негативним впливом на показники стану здоров'я. На основі результатів своїх досліджень та даних літератури автори зробили висновок про те, що застосування пектинів є важливим інструментом в управлінні адаптацією людини в умовах високого техногенного пресінгу.

Позитивний ефект пектинів, зумовлений зниженням резорбції свинцю та його носійства у робочих промислових підприємств, продемонстровано й іншими дослідниками. Пектини використовувалися для виведення з організму свинцю та ртуті, що сприятливо позначилося на деяких функціональних показниках стану організму [11]. У 37 жінок — робітниць підприємства з наявністю впливу свинцю випробували харчову домішку Медетопект (фірма Sanofi), яка являє собою суміш яблучного пектину, натурального яблучного екстракту та волокон (10% високо-, 30% низько-естерифікованих, 10% нерозчинної клітковини) і забезпечує, з точки зору фірми, секвестрацію важких металів шляхом зменшення їхньої резорбції та прискорення пасажу [12]. Вміст свинцю у крові робітниць був більшим за 0.5 мг/л. Досліджували вміст свинцю у крові, сечі та екскрементах у вихідному стані, на 12-й та 21-й день випробувань. У якості плацебо використовували непектинові волокна у аналогічних Медетопекту зростаючих дозах — від 4950 до 16500 мг/добу. Автори не отримали строгих доказів ефективності цього виду пектину для зменшення інкорпорації свинцю в умовах впливу його сполук з виробничого середовища та прискорення виведення з організму, окрім деякого збільшення концентрації у сечі волонтерів.

На відміну від цього, у експериментальних дослідженнях ефективності пектинів різного ступеню етерифікації та Медетопекту для елімінації з організму свинцю показана їхня позитивна дія [13]. Зокрема, авторами доведено, що їхнє ентеральне введення у співвідношенні метал:пектин = 1:125 збільшує елімінацію свинцю з організму щурів. Встановлена більш висока ефективність пектинів та офіційного препарату при курсовому (багаторазовому) застосуванні на фоні субхронічного (14 днів) впливу свинцю у порівнянні з одноразовим введенням останнього та застосуванням пектинів. Виявлена пряма залежність елімінації свинцю від ступеню етерифікації пектинів, що вивчалися (35%, 50%, 76% при стабільному вмісті галактуронової кислоти — 81%). Останнє дало змогу авторам припустити, що зв'язування свинцю з пектином реалізується не тільки у результаті його комплексоутворення з карбоксильними групами галактуронової кислоти, але і за рахунок інших факторів, зокрема загального вмісту цієї кислоти у макромолекулі пектину. Найбільш ефективними виявилися Медетопект та найбільш етерифікований пектин (76%), застосування яких сприяло збільшенню елімінації свинцю у порівнянні з контролем, відповідно, на 61% і 59% за одноразового введення та на 93% і 95% за курсового призначення в умовах хронічного надходження свинцю до організму тварин.

У іншому експериментальному дослідженні у якості засобів біологічної профілактики свинцевої інтоксикації використовувалися ізольовано та у комбінації буряковий пектин ("Сумма технологій", Україна), глутамінат натрію, глюконат кальцію [14]. Їхнє застосування у щурів для профілактики субхронічної свинцевої інтоксикації затримувало її розвиток за показниками функціонального стану організму та токсикокінетики свинцю. Профілактична ефективність кожного з трьох засобів, що використовувалися, для гальмування розвитку свинцевої інтоксикації була нижчою від їхнього застосування у комплексі. З точки зору авторів, найбільш перспективним для біологічної профілактики може бути комплексне застосування біоло-

гічних протекторів, які мають точки прикладення і механізми захисної дії, що не співпадають. Особливо, якщо їхня дія спрямована як на токсикодинамічну, так і на токсикодинамічну компоненти у біологічному впливові свинцю на організм.

У сучасній клінічній фармакології широко досліджується та використовується для лікування багатьох захворювань група низькомолекулярних лікарських засобів рослинного походження, у хімічній структурі котрих міститься два ароматичних кільця, що з'єднані тривуглецевим ланцюгом, — флавоноїдів [15,16]. До найбільш поширених флавоноїдів відносяться катехіни, флавоноли, лейкоантоціани, антоціанидини, флаванони, флаволи, аурони та деякі інші. Доведена наявність у флавоноїдів наступних клініко-фармакологічних властивостей: антиоксидантних, мембрано-стабілізуючих, протиалергічних, імуномодулюючих, протидіабетичних, спазмолітичних, гіпохолестеринемічних, гіпотензивних, коронаролітичних, нормалізуючого впливу на обмін речовин. Найбільш дослідженими на сьогодні є такі офіційні фармакологічні препарати флавоноїдів, як рутин, гепабене та кверцетин. Вони володіють такими ж властивостями, як і інші флавоноїди. Однак, для кверцетину (пентаоксифлавонол, що є агліконом рутину) характерна найбільш виражена, у порівнянні з іншими флавоноїдами, здатність утворювати комплекси з важкими металами (свинець, стронцій, кадмій) та сприяти їхньому виведенню з організму. Виходячи з цього, застосування кверцетину у якості детоксиканта організму від свинцю може бути перспективним, враховуючи наявність у нього як специфічних для реалізації цього процесу властивостей (здатність до утворення комплексів з важкими металами), так і неспецифічних (антиоксидантні, мембрано-стабілізуючі властивості). Однак проведене нами внутрішньошлункове застосування експериментально отриманої на НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод" фармакологічної форми кверцетину на протязі 6 тижнів у дозі 10 мг/кг маси у щурів-самців для профілактики розвитку експериментальної свинцевої інтоксикації супроводжувалося значним

прооксидантним впливом, який проявлявся активацією ВРПОЛ та антиоксидантною недостатністю організму. Наслідком цього було підсилення токсикодинамічних ефектів як природно інкорпорованого свинцю у організмі контрольних щурів, так і свинцю, який додатково внутрішньоочеревинно вводився їм у дозі 1/100 LD₅₀ за показниками наявності свинцевої інтоксикації, порушень структурно-функціонального, біохімічного і імунного гомеостазу. У той же час за даними [17] пероральне застосування кверцетину у щурів у значно більшій дозі (100 мг/кг) разом з ацетилсаліциловою кислотою (50 мг/кг) за 2 години до початку моделювання гіпоксії замкнутого простору на фоні перегрівання організму чинило виражену мембранопротекторну дію та підвищувало коефіцієнт антигіпоксичного захисту організму до 1.82. У основі цієї дії, з точки зору автора, лежали антиоксидантні властивості фармакологічних препаратів, що проявлялося зниженням рівня вільних радикалів, дієнових кон'югатів та кінцевих продуктів ліпопероксидації, які реагують з тіобарбітуровою кислотою, з одночасним попередженням зниження активності та вмісту основних компонентів системи антиоксидантного захисту організму. Наведене засвідчує необхідність більш ретельного подальшого дослідження наявності у кверцетину детоксикаційних властивостей по відношенню до катіонів свинцю та можливості його застосування для детоксикації організму.

Серед інших низькомолекулярних речовин, які володіють антиоксидантними властивостями, у останній час увагу дослідників привертають азотисті ендегенні каталіти (сечовина, сечова кислота, поліаміни) [18]. Доведена їхня перевага при застосуванні у порівнянні з іншими "традиційними" низькомолекулярними антиоксидантами (токоферол, вітамін С). Сечовина (карбамід) являється нормальним продуктом білкового обміну, міститься у крові теплокровних тварин в середньому у кількості 300-500 мг/л. Не дивлячись на те, що карбамід у певних кількостях постійно присутній у біологічних середовищах організму, його вплив на фізіологічні та біохімічні процеси

мало вивчений. Однак відомо, що він відновлює скорочувальну реакцію актоміозину на АТФ, яка була попередньо заблокована хлористим кадмієм, та відновлює зупинені тіоловою отрутою скорочення ізольованого серця жаби. Антистресорний ефект карбаміду продемонстровано по збільшенню виживання тварин при гіпероксії та тривалій гіпотермії. Він легко проникає через гістогематичні бар'єри, у тому числі через гемато-енцефалічний. Останнє робить перспективним його використання для зниження інкорпорації та токсикодинамічних ефектів свинцю у різних структурних утвореннях тканини мозку, яка характеризується значно сповільненим виведенням важких металів, зокрема свинцю і марганцю [19, 20]. Крім того, карбамід володіє протекторним впливом на клітини таких функціонально різних структур організму, як нервова система, легені, система крові. Засвідчується наявність двох основних механізмів протекторної дії карбаміду: стабілізація мембран та модифікація активності деяких ферментів. Широкий спектр захисної дії цієї речовини на метаболічні процеси визначається блокуванням найважливіших пускових та підсилюючих стадій оксидативного стресу. Зокрема, відмічається гальмування окислення Fe²⁺ киснем у присутності карбаміду та пряме пригнічення здатності гемоглобіну стимулювати процес ПОЛ. Його здатність на 30% пригнічувати утворення одного з кінцевих продуктів ВРПОЛ — маломовного діальдегіду обумовлена зв'язуванням вільного Fe²⁺. Крім того, у фізіологічних концентраціях карбамід утворює комплекси з кінцевими карбоксильними групами білків, що сприяє зменшенню числа метало-вміщуючих (Fe²⁺, Cu²⁺) центрів ВРПОЛ та зменшує чутливість поліпептидних ланцюгів до ферментів зі специфічністю карбоксипептидаз. Феномен накопичення сечовини у тканинах організму за наявності несприятливого екзогенного впливу розцінюють як реалізацію її захисних антиоксидантних функцій.

Перспективну групу фармакологічних препаратів з широкою гамою біологічної активності становлять похідні вітаміну D [21]. З'ясування механізму впливу цього

вітаміну стало одним з інтелектуально захоплюючих розділів сучасних біологічних досліджень, що продемонстровано у матеріалах міжнародного симпозіуму "Вітамін D і структура та функція мембрани" (1982). Уточнення складного шляху метаболізму вітаміну D, який сам по собі, як хімічна сполука, неактивний, його активного метаболіту 1,25-Дігідроксівітаміну D₃ (кальцітріолу) з гормональними властивостями, здатності останнього через специфічні цитозольні рецептори індукувати синтез декількох протеїнів у інтестинальних, ренальних і інших клітинах з активним впливом на процеси кальцієвого обміну у них дало можливість встановити важливу роль цього вітаміну у підтриманні структури та архітектоніки клітинної мембрани через вплив на ліпідний її компонент та рівень вільного кальцію у компартментах. Крім того, було показано, що під впливом вітаміну D₃ суттєво збільшується зовнішньосекреторна діяльність печінки у щурів, що проявлялося збільшенням утворення та виведення жовчі [22]. При цьому зменшувалася інтенсивність екскреції у складі жовчі кальцію та зберігався стабільний його рівень у крові тварин. Хоча відомо, що печінка відіграє значну роль у кальцієвому обміні, а виведення кальцію у складі жовчі навіть перевищує у декілька разів його ниркову екскрецію. Структурна близькість 1,25-Дігідроксівітаміну D₃ до природних фітоекдистероїдів, що володіють адаптогенними, гепатопротекторними, гіпоглікемічними, антирадикальними, протиатеросклеротичними властивостями, стимулюючим впливом на еритропоез, дозволяє прогнозувати наявність таких властивостей і у нього. У проведених нами дослідженнях вітамін D₃ у дозі 1 мкг/щура неоднозначно впливав на токсикокінетику свинцю у динаміці моделювання свинцевої інтоксикації, знижуючи його накопичення у окремі терміни 6-ти тижневого експерименту у крові, тканині печінки, селезінки і нирок та спричиняючи підвищене накопичення у кістковій тканині і мозкові. Але він чинив суттєву захисну дію проти токсикодинамічних ефектів свинцю. Зокрема, за рахунок антиоксидантного впливу нормалізував активність ВРПОЛ у тканині печінки та ерит-

роцитах крові, нормалізував активність деяких внутрішньоклітинних ферментів у лейкоцитах та стимулював фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові на фоні стабілізації в них окисно-відновних процесів та збереження функціонально-метаболічних резервів. Останнє, враховуючи широке використання фармакологічних засобів, які містять вітамін D₃, у тому числі і з кальцієм (наприклад, Кальцій-Д₃ Нікомед), для захисту від остеопорозу, засвідчує необхідність також більш ретельного подальшого дослідження наявності у них детоксикаційних властивостей по відношенню до катіонів свинцю, відсутності небезпечних для здоров'я побічних ефектів та можливості застосування для детоксикації організму.

Заключення

У країнах дальнього зарубіжжя, в першу чергу у США, Англії, Франції, Данії, Швеції, Фінляндії, Японії, поряд з проведенням епідеміологічних досліджень для визначення особливостей впливу сполук важких металів, у тому числі свинцю, на стан здоров'я працюючих у контакті з ними та населення, яке проживає на забруднених територіях, у удосконаленні методів діагностики свинцевої інтоксикації, надається пріоритет у розробці хімічних сполук, що володіють хелатуючими властивостями, та експериментальному дослідженню в системах *in vivo* та *in vitro* їхньої ефективності для зв'язування та виведення важких металів з організму чи з внутрішньоклітинного середовища. Аналогічну наукову діяльність проводять такі міжнародні і регіональні організації, як ВООЗ, ЮНЕП, ІПС, CDC та інші. При цьому перевага надається штучно синтезованим препаратам, що являють собою переважно дітіокарбамати. Поряд з констатуванням певної ефективності цього класу сполук для мобілізації та виведення важких металів з біологічних субстратів тварин чи компартментів клітин, що залежить від особливостей їхньої хімічної структури, дослідники відзначають наявність у них таких небажаних побічних ефектів, як токсичність та можливість підсилення токсичного

впливу за рахунок явища ендоцитузу комплексу хелатор-важкий метал до клітин та переносу до тканин інших внутрішніх органів, зокрема до мозку. Це являє собою небезпеку для здоров'я при їхньому застосуванні у людей. Крім цього, в цих експериментальних дослідженнях переважна більшість авторів не проводить детального дослідження впливу хелаторів на особливості токсикокінетики та токсикодинаміки свинцю у організмі. Тобто, в експериментах дослідниками переважно контролюється тільки кількість сполуки металу, яка тим чи іншим шляхом надходить до організму, та кількість металу, що виводиться з нього. Через це ефективність застосування багатьох хімічних речовин, які досліджувалися, для зменшення інкорпорації свинцю у організмі залишається мало аргументованою та досить сумнівною, хоча би у зв'язку з ігноруванням можливості перерозподілу вмісту цього металу між різними внутрішніми органами.

У країнах ближнього зарубіжжя, зокрема у Росії, Білорусії, Латвії проводяться експериментальні та клінічні дослідження з вивчення ефективності застосування для виведення з організму свинцю переважно хімічних сполук, які володіють сорбційними властивостями, та специфічно підвищують резистентність організму до його впливу. Зокрема, досліджуються різні за структурно-функціональними характеристиками пектини. В науковій літературі з приводу ефективності застосування пектинів для виведення важких металів, у тому числі і свинцю з організму, існують діаметрально протилежні дані — від надзвичайно високої до низької, що потребує експериментального уточнення.

В Україні широко рекламується велика кількість хімічних сполук (перважно хімічних добавок) та зареєстрованих лікарських засобів для застосування з метою виведення важких металів, зокрема свинцю, та радіонуклідів з організму. Проведено експериментальне та клінічне дослідження ефективності використання для цієї мети в основному таких хімічних речовин, як пектини, альгірати, Берлітрон. Показана їхня певна, у тому числі терапевтична, ефективність. Однак ці дослідження також не супроводжувалися дос-

татнім забезпеченням контролю ефективності застосування хімічних сполук, які використовувалися, за токсикодинамікою та токсикокіне-тикою свинцю у організмі.

Висновки

Для медичної науки на сьогодні є актуальною реалізація самостійного наукового напрямку з розробки та практичного впровадження системи засобів, у тому числі фармакологічних, які спрямовані, з однієї сторони, на зниження вираженості біологічної експозиції організму людини свинцем, а з іншої — на підвищення та підтримання на високому рівні його біологічної резистентності до впливу сполук свинцю з виробничого або/та навколишнього середовища.

Система заходів щодо запобігання реалізації токсикодинамічних ефектів свинцю в організмі людини повинна включати дві чітко виділені складові — профілактичні заходи щодо зменшення накопичення і депонування та ефективну терапевтичну детоксикацію організму від надлишкової його кількості у біологічних середовищах та тканинах. Варто зазначити, що, вірогідно, в обох випадках можуть використовуватися як аналогічні, так і різні за механізмом фармакологічної дії засоби. Але ефективність їхнього застосування може бути суттєво різною. Останнє визна-

чається відомими особливостями матеріальної і функціональної кумуляції свинцю у організмі та потребує ретельного дослідження.

Аналіз наукових публікацій вітчизняних та зарубіжних авторів дозволяє нам стверджувати, що науково обґрунтовані принципи та підходи до вторинної медико-біологічної профілактики екологічно обумовленої та професійної патології, яка пов'язана з впливом на людину сполук свинцю, з використанням фармакологічних засобів повинні включати наступне: 1. Використання для профілактики накопичення та детоксикації організму від свинцю і зменшення його токсикодинамічних ефектів хімічних сполук, які володіють сорбційними, хелатуючими і мембрано-стабілізуючими, у тому числі антиоксидантними властивостями. 2. Застосування для цього хімічних сполук переважно природного походження, що саме по собі знижує їхню потенційну небезпеку, як чужорідних речовин, які можуть володіти токсичним та іншими, характерними для синтетичних сполук, побічними впливами на організм. 3. Обов'язкове детальне експериментальне дослідження впливу хімічних сполук з різними механізмами фармакологічної дії на токсикокінетику та токсикодинаміку свинцю у організмі, у тому числі при поєднаному їхньому зас-

тосуванні. Це дозволить чітко довести наявність та прослідкувати наслідки зв'язування і елімінації свинцю з різних за функціональною значимістю депо (кров, тканини внутрішніх органів, мозок, кісткова тканина) за станом хімічного, структурно-функціонального, біохімічного, імунного гомеостазу та оцінити ефективність його виведення з організму. В цілому це надасть можливість відбору для подальшого безпечного для здоров'я застосування найбільш ефективних з них для вторинної профілактики інкорпорації та зниження рівня накопичення свинцю в організмі людей, які зазнають його впливу з виробничого та/чи навколишнього середовища. 4. Дослідження поряд з відомими хімічними речовинами, які уже певний час випускаються фармацевтичною промисловістю, відносно нових та нових фармакологічних засобів, особливо рослинного походження, випуск яких щойно налагоджено і передбачається широке використання у повсякденній клінічній практиці за прямим призначенням, для виключення небажаного побічного їхнього впливу на токсикокінетику і токсикодинаміку свинцю, результатом чого може бути підсилення біологічного впливу інкорпорованого у організмі свинцю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meredith T.J., Haines J.A., Berget J.C. IPCS/CEC evaluation of clinical efficacy of chelating agents used in the treatment of poisoning // 3-rd Int. Symp. "Chelat. Agents Pharmacol. Toxicol. and Ther.". Plzen. Lek. Sb. — 1990. Suppl.62. — P.13-15.
2. Tell Inge, Somervaille Lillian J., Nilsson Ulf et. al. Chelated lead and bone lead//Scand. J. Work, Environ. and Health. — 1992. — V.18. — №2. — P.113-119.
3. Jones Mark M., Singh Pramod K., Jones Shirley G. et al. Structure — activity relationships for in vivo cadmium mobilization by dithiocarbamates derived from lactose and maltotriose//Chem. Res. Toxicol. — 1991. — V.4. — №6. — P.692-698.
4. Nerudova Jana, Blaha Karel, Sokal Adam et.al. Mobilization of aged cadmium from isolated rat hepatocytes by sulfhydryl chelators//Pol. J. Occup. Med. and Environ. Health. — 1991. — V.4. №4. — P.349 — 357.
5. Tandon S.K., Krashru D.N. Chelation in metal intoxication. XXXVI. Effect of substituted piperazine dithiocarbamates in lead-exposed rats//Acta Pharmacol. Sin. — 1991. — Vol.12. — №5. — P.391-394.
6. Bacus C., Vailiant G. Intoxication aigue au plomb dans une fainencerie. A propos de 32 observations//Ann. Med. Nancy et. est. — 1991. — V.30. — №2. — P.155 — 157.
7. Корзун В.Н., Воронова Ю.Г., Парац А.Н. та ін. Пути использования альгинатов в профилактике внутреннего облучения стронцием — 90//Мед. радиология. — 1992. — №5 — 6. — С.31 — 34.
8. Стежка В.А., Леоненко О.Б., Дмитруха Н.М. та ін. Вплив альгінату кальцію на токсикокінетику та токсикодинаміку катіонів свинцю у організмі шурів//Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. — К., 2003. — Вип.51. — С.31-32.
9. Стежка В.А., Леоненко О.Б., Дмитруха Н.М. та ін. Досвід застосування фармакологічної корекції гомеостазу при токсичних порушеннях. Етичні принципи// Міжнар. наукова конф. "Етичні проблеми медицини праці та гігієни довкілля". — К., 2003. — С.51 — 55.
10. Демченко П., Гербильский Л. Пектины как адаптогены//Научная программа НАТО и стран — ассоциированных членов (конференция по перспективным исследованиям (ARW) "Конверсия и экология"). — Днепропетровск, 1997. — С. 171.
11. Трахтенберг И.М., Талакин Ю.Н., Лескова Г.Е. та ін. О профилактическом применении пектина при профессиональном меркуриализме//Гиг. труда и проф. заболевания. — 1980. — №7. — С.33 — 36.
12. Остапенко В.А., Тепляков А.И., Прокопович А.С., Чесерова Т.И. Эффективность яблочного пектина Медетопекта для профилактики инкорпорации свинца в организме рабочих//Мед. труда и пром. экология. — 2001. — №5. — С.44 — 47.
13. Кушинева В.С., Колтунова И.Г. Пектины различной степени этерифика-

- ции и пектинсодержащий препарат "Медетопект" как факторы, способствующие элиминации свинца из организма (экспериментальные исследования)// Мед. труда и пром. экология. — 1997. — №7. — С.27-31.
14. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. та ін. Оценка эффективности средств биологической профилактики свинцовой интоксикации (экспериментальное исследование)//Мед. труда и пром. экология. — 2000. — №3. — С.40-43.
15. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука (Сиб. отд.), 1990. — 333 с.
16. Чекман І.С. Флавоноїди-клініко-фармакологічний аспект//Фармакотерапія в Україні. — 2000. — №2. — С.3-5.
17. Савченкова Л.В. Экспериментальне обґрунтування шляхів лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору в нагріваючому мікрокліматі // Автореф. дис. ... д — ра меднаук. — Київ, 1999. — 36 с.
18. Кенія М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе// Успехи совр. биологии. — 1993. — Т.113. — Вып.4. — С.456-469.
19. Кундиев Ю.И., Стежка В.А., Дмитруха Н.Н. та ін. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от материальной кумуляции свинца в организме (экспериментальное исследование)//Мед. труда и пром. экология. — 2001. — №5. — С.11-17.
20. Darab K. Dastur, Daya K. Manghani, K.V. Raghavendran Distribution and fate of ⁵⁴Mn in the monkey: studies of different parts of the central nervous system and other organs//J. Clin. Invest. — 1971. — V.50. — P.9-20.
21. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина Д. — Рига: Зинатне, 1989. — 480 с.
22. Романенко В.Д. Вплив вітаміну D3 на електролітний обмін і жовчоутворювальну функцію печінки//Фізіол. журнал. — 1973. — ТХІХ. — №3. — С. 234 — 239.

В.А.Стежка

НАУЧНО ОБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ И ПРИНЦИПЫ ВТОРИЧНОЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННОЙ С ВЛИЯНИЕМ НА ЧЕЛОВЕКА СОЕДИНЕНИЙ СВИНЦА. ЧАСТЬ II. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМУ ОТ СВИНЦА.

Проведено обобщение данных современной литературы относительно существующих научных подходов и принципов снижения токсикодинамических эффектов свинца и его содержания в биологических средах организма. Констатируется несовершенство существующих методов детоксикации организма от свинца, наличие связанного с этим риска для здоровья и необходимость проведения специальных исследований эффективности применения химических соединений различной природы, структуры и фармакологического действия для этой цели.

V.A. Stezhka

SCIENTIFICALLY GROUNDED PRINCIPLES AND APPROACHES TO THE SECONDARY MEDICAL AND BIOLOGICAL PREVENTION OF ECOLOGICAL-CAUSED AND OCCUPATIONAL HUMAN PATHOLOGY DUE TO THE EFFECT OF LEAD COMPOUNDS ON MAN. PART II. PHARMACOLOGICAL MEANS OF PREVENTING DEVELOPMENT OF BODY LEAD INTOXICATION AND DETOXICATION

Generalization of modern literature data concerning existing scientific approaches to decreasing biological effects and lead content in biological media during its superfluous accumulation in the body was conducted. The imperfection of existing methods of body lead detoxication, the presence of health-related risk and the need in special studies on using chemical compounds of various nature, chemical structure and pharmacological of action for this aim was stated.