

Резюме

**ТОКСИКОКИНЕТИКА БУТАНОЛА В
ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ**

*Головенко Н.Я., Ларионов В.Б.,
Овчаренко Н.В., Цапенко Ж.Н.*

Широкое использование бутанола в промышленности значительно повышает риск отравления им. Поскольку эффективная терапия отравлений возможна только с учетом особенностей токсикокинетики вещества, целью работы было изучение токсикокинетических показателей бутанолу при его внутривенном и интрагастральном введениях белым мышам.

Установлено, что кинетика распределения бутанола по внутренним органам является двухфазной и характеризуется значительной скоростью (кроме головного мозга, что связано с наличием ГЭБ). Также не наблюдается влияния высоких доз бутанола на процессы его элиминации.

Summary

BUTHANOL TOXICOKINETICS IN MICE

*Golovenko N.Ya., Larionov V.B.,
Ovcharenko N.V., Tsapenko G.N.*

The wide industrial buthanol use significantly increases its intoxication risk. Because the effective antidote therapy is possible only when taking to account the toxicokinetics features, the aim of the work was buthanol toxicokinetic parameters studying after its intravenous and oral administration in mice.

It was found that buthanol distribution in organs is a two-phase high-rate process (except the brain because of the BBB presence). There is also no evidence of high buthanol influence on its elimination processes.

*Впервые поступила в редакцию 02.03.2009 г.
Рекомендована к печати на заседании учёного
совета НИИ медицины транспорта
(протокол № 2 от 09.04.2009 г.).*

УДК: 616-003.829.1:615.9-034.4] 616-092.4

**ГИСТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСИДЕРОЗУ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ СВИНЦЕВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ**

Луговський С.П.

ДП Український НДІ промислової медицини МОЗ, м. Кривий Ріг

Кундієв Ю.І. і Нагорна А.М., підсумовуючи результати аналізу стану професійного здоров'я в Україні за останні роки, зазначають, що серед усіх професійних захворювань хімічного ґенезу на долю свинцевої інтоксикації (СІ) припадає майже 10% постраждалих [4]. Серед усіх клінічних проявів СІ найбільш поширеними є гіпохромна, гіперсидеремічна анемія, що характеризується вираженою гіпохромією еритроцитів при відносно високих концентраціях заліза (Fe) у крові [5, 17]. Це пояснюється тим, що вплив свинцю (Pb) на організм пригнічує активність ряду ферментів енергетичного обміну клітин, порушує обмін порфіринів, викликає порушення морфофункціональ-

них структур еритробластів і зрілих еритроцитів [14]. Результатом цього є зниження життєздатності і скорочення тривалості життя еритроцитів [10]. Еритроклазія, як відомо, відбувається у кістковому мозку і селезінці, в наслідок чого в клітинах макрогістіоцитарної системи утворюються пігменти феритин, гемосидерин і білірубін [11, 13]. При впливі Pb більш виражені процеси еритроклазії супроводжуються порушенням процесів утилізації Fe і синтезу глобіну [8, 14]. Останній являється одним із регуляторів нормального синтезу гему [11, 13]. Таким чином, вплив Pb на організм визначає розвиток патології, що притаманна синдрому перевантаження організму Fe [5,

7, 8].

Недавно проведені в Україні широкомасштабні епідеміологічні дослідження, що передбачали вивчення розповсюдженості захворюваності на залізодефіцитну анемію жінок і дітей, переконливо засвідчили відсутність в країні епідемії залізодефіцитної анемії. При цьому було встановлено, що рівень захворюваності на анемію жінок і дітей в Україні не перевищував такий, що має місце у інших країнах світу, наприклад, США, Норвегія та ін. європейські країни [3]. Результати цих досліджень також встановили раніше невідомий факт, у 84% обстежених жінок репродуктивного віку з різних регіонів України були виявлені порушення порфіринового обміну, що характеризувались збільшенням в крові концентрації Zn-протопорфірину [3]. Останній вважається біомаркером впливу на організм Pb та ін. хімічних забруднювачів навколишнього середовища.

Достеменно відомо, що Pb здатний блокувати сульфгідрильні, амінні і карбоксильні групи ферментів, знижувати активність ферментів дегідратази D-АЛК (що призводить до накопичення D-АЛК), копропорфіриногенази (збільшується вміст копропорфірину) і ферохелеатази (що регулює включення молекули Fe в протопорфіринове кільце на завершальному етапі синтезу гема) [5, 7, 9]. Такі порушення порфіринового обміну супроводжуються порушенням утилізації Fe, його надмірним накопиченням з розвитком патології, притаманної синдрому перевантаження організму залізом, що розвивається внаслідок окислювального стресу [7]. Незважаючи на те, що в останні роки у вітчизняній і зарубіжній літературі активно висвітлюються проблеми патології, пов'язаної з порушенням обміну порфіринів [2, 9, 16] вичерпних даних щодо розвитку патології, притаманній синдрому перевантаження організму Fe при CI, нами виявлено не було.

Метою проведених досліджень було вивчення гістоморфологічних проявів гемосидерозу, що розвивається у

внутрішніх органах щурів при різних способах впливу Pb в різних варіаціях доз.

Матеріали і методи

Було проведено 4 серії експериментів на 36 статевозрілих білих аутбредних щурах, самцях, II-ї категорії якості, масою $210,5 \pm 4,6$ г, яких утримували в стандартних умовах віварію на стандартному харчовому режимі з вільним доступом до водогінної води, що відстоювалась не менше 24 годин. Всі маніпуляції з тваринами проводили згідно діючих правил і вимог, щодо захисту тварин від жорсткого поводження [12, 18]. Експерименти передбачали субхронічний і хронічний вплив Pb на організм щурів в різних варіаціях доз і способів введення металу. В 1 серії експериментів 6 щурам двічі на тиждень у продовж 3-х тижнів шляхом внутрішньочеревних ін'єкцій вводили водний розчин ацетату Pb в дозі 62,5 мг/кг ($1/4$ ЛД₅₀, 6 введень). В 2 серії експериментів щурам (n=6) 5 днів на тиждень у черевну порожнину вводили водний розчин ацетату Pb в дозі 5,0 мг/кг ($1/50$ ЛД₅₀, 15 введень). Щурам 3 серії (n=6) у такому ж режимі вводили в шлунок через зонд водний розчин ацетату Pb в дозі 28,2 мг/кг ($1/50$ ЛД₅₀, 15 введень). В хронічному експерименті (4 серія) 6 щурам 5 днів на тиждень, протягом 3 місяців через зонд у шлунок вводили водний розчин хлориду Pb в дозі 0,27 мг/кг ($1/300$ ЛД₅₀, 60 введень). З метою раціонального використання тварин в контрольній серії було використано 2 групи щурів, по 6 в кожній. Щурам 1-ї групи 5 днів на тиждень у продовж 3-тижнів в черевну порожнину вводили 1,0 мл фізіологічного розчину, а щурам 2-ї контрольної групи таку ж кількість фізіологічного розчину вводили в шлунок через зонд (5 днів на тиждень у продовж 3-х місяців). З експерименту тварин виводили шляхом декапітації, після наркотизації гексеналом (40,0 мг/кг). Для гістологічних і гістохімічних досліджень брали селезінку, печінку і нирки, органи, де відбувається депонування Fe, його метаболічні перетворення і елімінація з організму. Парафінові

зрізи, товщиною 7–10 мкм виготовляли на мікротомі, після їх депарафінізації препарати фарбували гематоксиліном і еозинном і за методом Перлса (реакція на берлінську лазур). Досліджували гістологічні препарати за допомогою світлового мікроскопу „Primo Star” (CEISS, Німеччина). Фотографували їх за допомогою камери Canon PS A720/IS, змонтованої на тринокулярі з фотовиходом. Люмінесценто-мікроскопічні дослідження проводили за допомогою мікроскопу „ЛЮМАМ” Р-8 (ЛОМО, Росія). Для них готували зрізи, які після депарафінізації обробляли 1–2 хв 0,1 N розчином солянокислого етанолу. За наявності яскраво-червоної флюоресценції виявляли протопорфірин в різних гістоструктурах органів. Такий набір морфофункціональних методів дозволяв отримувати данні про загальний характер гістопатологічних змін в органах, розподілення в них протопорфірину, а також Fe (III), що вивільняється в процесі еритроклазії еритроцитів. За попередньо отриманими результатами розробляли гістоморфологічні критерії, що дозволяли проводити оцінку вираженості гемосидерозу. Критерії включали певний набір гістологічних і гістохімічних ознак, виражених балами (від 1 до 3). Середній гістоморфологічний показник (СГМП) розраховували після оцінки за бальною системою не менше ніж 10 полів зору мікроскопу (об’єктив x10) в одному органі, за формулою:

$$\text{СГМП} = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d),$$

де a, b, і c – число полів зору мікроскопа, відповідно з 1, 2 і 3 балами; d – число полів зору мікроскопу з відсутніми змінами.

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики [1] на ПК Pentium – III з використанням пакету прикладних програм Excel [6]. Достовірність отриманих результатів оцінювали за критерієм Ст’юдента.

Результати дослідження

Морфологічні дослідження селезінки контрольних щурів виявили відкладен-

ня Fe (III) у вигляді дрібних, аморфної структури цитоплазматичних гранул гемосидерину (позитивних на феррі-іон) в цитоплазмі поодиноких ендотеліоцитів і макрофагів, що вистеляли стінки синусоїдів червоної пульпи (рис. а). Це було зумовлено фізіологічною еритроклазією Ер, в наслідок чого вивільнений з гемоглобіну Fe включається до складу гемосидерину у формі молекул феритину і колоїдного гідроксиду Fe, що з’єднаний з глікопротеїдами. Така структура гранул дозволяє визначити Fe (III) в ретикулоендотеліальних клітинах (сидеробластах), в яких синтезується гемосидерин та у макрофагах (сидерофагах), які його фагоцитують внаслідок деструкції перших, за його здатністю утворювати берлінську лазур [13].

При мікроскопічному дослідженні печінки і нирок контрольних щурів гістологічних структур позитивних на феррі-іон не виявляли бо, як відомо, депонування Fe у формі ферритину в цитоплазмі паренхіматозних клітин не дозволяє його визначити гістохімічним методом Перлса [15].

При впливі на організм ацетату Pb в дозі 62,5 мг/кг в селезінці тварин відмічали виражену, порівняно з контролем, гіперплазію і гіпертрофію червоної пульпи, що супроводжувалось вираженим повнокров’ям її синусоїдів, розширенням просвітів останніх і помітним збільшенням, порівняно з контролем кількості сидеробластів і сидерофагів, у яких в цитоплазмі виявляли різко позитивну реакцію на феррі-іон. При цьому в них відмічали виражений поліморфізм цитоплазматичних гранул, за рахунок появи в цитоплазмі великих, оптично щільних, гомогенного характеру гранул без чітких контурів. Часто в розширених синусоїдах червоної пульпи і навколо них виявляли численні вільно розташовані гранули гемосидерину, або їх конгломерати з вираженою позитивною реакцією на феррі-іон (рис. б). Це свідчило про наявність деструкції сидеробластів, що супроводжувалось вивільненням гранул

гемосидерину з клітин. В білій пульпі селезінки, представленій переважно лімфоцитами виявляли поодинокі сидерофаги з цитоплазмою багатую поліморфними гранулами гемосидерину, з позитивною реакцією на феррі-іон.

В печінці щурів, яка при впливі високих доз ацетату Pb зберігала характерну для органу трабекулярну будову виявляли значне розширення просвітів синусоїдальних капілярів, а також виражену гіперплазію і гіпертрофію зірчастих ретикулоендотеліоцитів (ЗРЕ). Цитоплазма більше ніж 50% клітин, які зустрічались у полі зору мікроскопа, мала дифузний або вогнищевий характер її забарвлення у синій колір при реакції Перлса (рис. в). Часто на периферії порталних трактів, в яких відмічалась виражена гіперплазія клітинних і волокнистих елементів сполученої тканини виявляли поодинокі сидеробласти і сидерофаги. Останні на відміну від перших завжди мали значно більші лінійні розміри (до 40 мкм у сидерофагів, проти 25 мкм у сидеробластів), містили в цитоплазмі поліморфні, оптично щільні гранули гемосидерину, які фарбувались у яскраво синій колір при реакції на берлінську лазур і розташовувались між окремих грубих і набряклих колагенових волокон, нерідко з ознаками зажеlezніння. В гепатоцитах піддослідних щурів, так само, як і у контролі Fe (III) методом Перлса не виявлявся, що визначало розвиток виключно ретикулоендотеліальної форми гемосидерозу печінки, або такий вид патології, як гемосидероз ЗРЕ. За даними Серова В.В. і Лапіш К. про гемосидероз печінки слід говорити лише у тих випадках, якщо відкладення гемосидерину має місце в паренхіматозних клітинах, якому часто передуює гемосидероз ЗРЕ [15, 19].

В нирках піддослідних щурів, на відміну від контролю виявляли виражену дистрофію епітелію збиральних трубочок та їх вогнищевий некроз, що супроводжувалось появою в просвітах гіаліноподібних, оптично щільних, різнокаліберних тілець (циліндрів) з позитивною реакцією

на феррі-іон. Зміни в проксимальних канальцях нирок характеризувались значним розширенням їх просвітів, вираженою гіаліново-крапельною дистрофією епітелію, некрозом поодиноких клітин і злушенням їх у просвіт канальців. В дистальних канальцях найчастіше виявляли гідропічну дистрофію епітелію, яка супроводжувалась ектопією ядер, а також розширення просвітів канальців, які були заповнені різнокаліберними гіаліноподібними тільцями, діаметром 5–10 мкм і більше, що виявляли позитивну реакцію на феррі-іон. Нерідко разом з гіаліновими тільцями у просвітах канальців виявляли численні оптично активні кристали сечової кислоти (рис. г). В поодиноких випадках в мозковій речовині нирок піддослідних щурів виявляли вогнищевий набряк і лімфо-макрофагальну інфільтрацію інтерстиціальної тканини з появою в ній поодиноких сидеробластів і сидерофагів (рис. д).

При дослідженні селезінки, печінки і нирок щурів в люмінесцентному мікроскопі у просвітах кровеносних судин великого і дрібного калібру, а також в просвітах синусоїдів виявляли поодинокі еритроцитів з не тривалою яскраво-червоною флюоресценцією цитоплазми (рис. е). Це свідчило про накопичення в клітинах протопорфірину в наслідок порушень обміну порфіринів в клітинах, спричиненого дією Pb на організм. В паренхіматозних клітинах досліджених органів помірну червону флюоресценцію відмічали лише в епітеліоцитах проксимальних канальців нирок, яка поступово зникла у продовж 3-5 хв.

Субхронічний внутрішньочеревний вплив ацетату Pb в дозі 5,0 мг/кг характеризувався помірною гіпертрофією і гіперплазією червоної пульпи селезінки, помірним розширенням і повнокров'ям її синусоїдів та помірною, порівняно з контрольними щурами і тваринами 1 серії гіперплазією сидеробластів і сидерофагів, у яких відмічали дифузний або вогнищевий характер забарвлення цитоплазми після реакції на берлінську лазур.

В печінці щурів так само, як і у щурів 1 серії разом з повнокров'ям кровеносних судин і синусоїдів відмічали виражену гіперплазію ЗРЕ. Однак позитивну реакцію на ферріон виявляла незначна їх кількість (до 25% всіх клітин, що зустрічались у полі зору мікроскопа). При цьому у сполученій тканині, на периферії порталних трактів органу виявляли поодинокі з дифузним характером забарвлення цитоплазми сидеробласти. Сидерофаги у порталних трактах зустрічались рідко (рис. ж).

При гістохімічному дослідженні нирок щурів виражених деструктивних змін у їх збиральних трубочках, як це було у щурів 1 серії не виявляли. Однак в кальцях проксимального і дистального відділків нефрону виявляли виражені дистрофічні і атрофічні зміни канальцевого епітелію. При цьому лише у поодиноких просвітах дистальних канальців збиральних трубочок виявляли не численні гіаліновоподібні тільця з різко позитивною реакцією на феррі-іон.

У щурів які зазнавали дії ацетату Рв в дозі 28,8 мг/кг, що вводився їм в шлунок через зонд спостерігали легку форму ретикулоендотеліального гемосидерозу селезінки, що характеризувався незначною порівняно з контролем гіперплазією сидеробластів і сидерофагів у

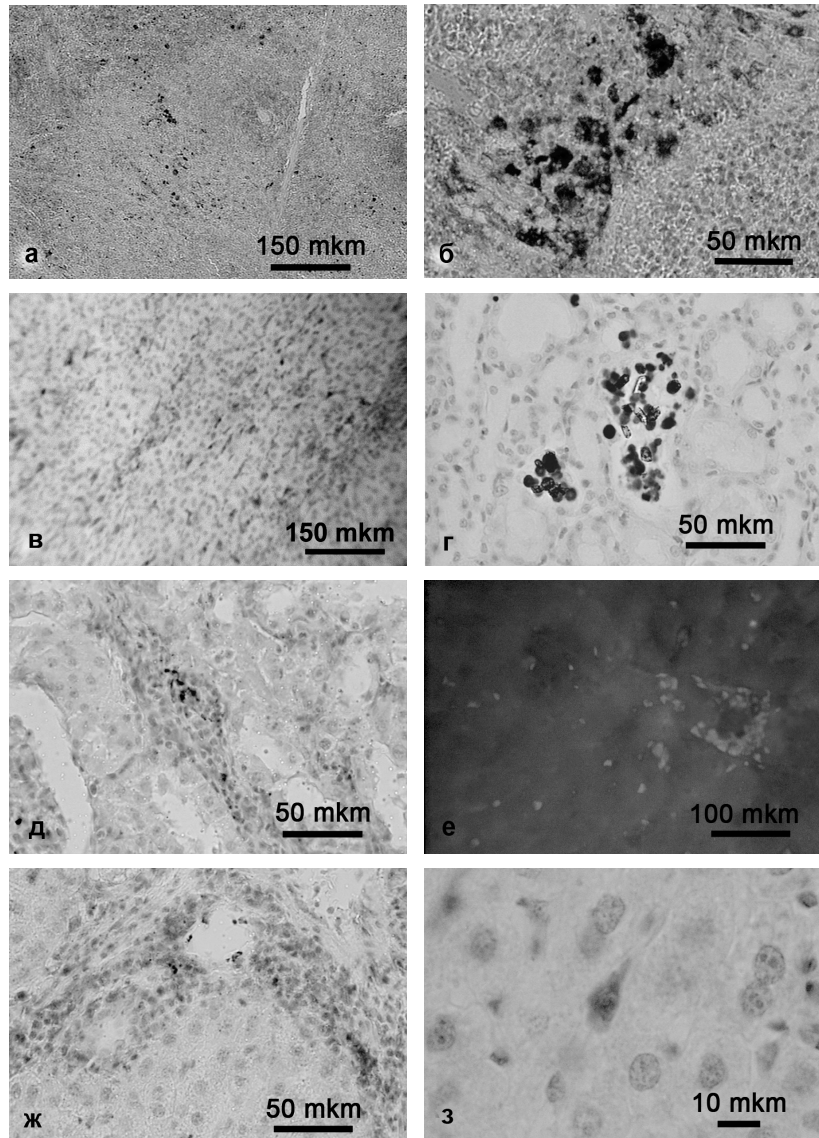


Рис. Гістоморфологічна характеристика гемосидерозу внутрішніх органів щурів контрольної групи (а) та піддослідних, після впливу Рв в дозі 62,5 мг/кг (б, в, г, д, е), 5,0 мг/кг (ж) та 28,2 мг/кг (з): а, б) – селезінка; в, е, ж, з) – печінка; г, д) – нирки. Гістохімічний метод Перлса (а, б, в, г, д, ж, з). Люмінесцентна мікроскопія зрізів, оброблених солянокислим етанолом (е).

червоній пульпі органу, а також легкою формою сидерозу ЗРЕ печінки. Аналогічні за характером гістохімічні зміни виявляли також у внутрішніх органах щурів, які зазнавали хронічного, впродовж 3 місяців впливу малих доз хлориду Рв. При цьому слід зауважити, що в печінці піддослідних тварин на 4-5 полі зору мікроскопу зустрічали по 1-2 ЗРЕ, у яких цитоплазма мала дифузний характер забарвлення при реакції Перлса (рис. з) В нирках же, будь яких морфологічних змін, що засвідчували розвиток в них гемосидерозу виявлено не було.

При визначенні критеріїв для оцін-

Таблиця 1

Гістоморфологічна характеристика ретикулоендотеліального гемосидерозу

Виваженість	Морфофункціональні прояви гемосидерозу
Легка (1 бал)	Селезінка: помірна гіперплазія сидеробластів у червоній пульпі селезінки з дифузним забарвленням їх цитоплазми при реакції на берлінську лазур; Печінка: помірна гіперплазія ЗРЕ та дифузне або вогнищеве забарвлення цитоплазми поодиноких клітин при реакції на берлінську лазур.
Помірно виражена (2 бали)	Селезінка: помірна гіперплазія червоної пульпи, повнокров'я і розширення просвітів синусоїдів, де спостерігається помірна гіперплазія сидеробластів з дифузним характером реакції на феррі- іон та сидерофагів з помірно вираженим поліморфізмом гранул гемосидерину, позитивних на феррі- іон; Печінка: помірна гіперплазія ЗРЕ та дифузне або вогнищеве забарвлення цитоплазми не більше ніж 25% клітин при реакції на феррі- іон. Наявність поодиноких сидеробластів і сидерофагів в порталних трактах; Нирки: утворення поодиноких гіаліноподібних циліндрів в просвітах дистальних канальців і збиральних трубочок, з позитивною реакцією на феррі- іон.
Виражена (3 бали)	Селезінка: виражена гіперплазія і гіпетрофія сидеробластів та сидерофагів з вираженим поліморфізмом цитоплазматичних гранул, позитивних на феррі- іон. Поява сидерофагів і вільних поліморфних, оптично щільних гранул гемосидерину, з різко вираженою реакцією на феррі- іон у білій пульпі селезінки і просвітах розширених синусоїдів червоної пульпи; Печінка: виражена гіперплазія ЗРЕ, більша частина яких (50% і більше) виявляють дифузне або вогнищеве забарвлення цитоплазми при реакції на феррі- іон. Виражена інфільтрація порталних трактів сидеробластами і сидерофагами з поліморфними цитоплазматичними гранулами гемосидерину, позитивних на феррі-іон; Нирки: вогнищевий некроз сосочкових структур нирок, поява в просвітах збиральних трубочок і дистальних канальців гіаліноподібних поліморфних тілець, позитивних на феррі- іон та кристалів сечової кислоти. Вогнищевий набряк і інфільтрація інтерстиціальної тканини нирок сидеробластами і поодинокими сидерофагами з поліморфними цитоплазматичними гранулами, позитивними на феррі- іон.

ки гемосидерозу в селезінці, печінці і нирках експериментальних щурів враховували наявність вираженої, помірної і легкої форм ретикулоендотеліального гемосидерозу. При цьому кожна з них характеризувалась відповідним набором морфофункціональних змін, вираженими у балах, від 1 до 3 (табл. 1).

Використовуючи вище наведені

гістоморфологічні критерії при дослідженні внутрішніх органів щурів різних піддослідних груп визначали СГМП, який дав можливість кількісно оцінити морфофункціональні прояви гемосидерозу в органах тварин, що розвився при впливі різних доз Pb, при різних способах його введення в організм (табл. 2).

З даних представлених у таблиці 2 видно, що виражена форма ретикулін-

Таблиця 2

Показник СГМП в органах щурів при впливі Pb

Серія	Органи		
	Селезінка	Печінка	Нирки
Контроль	0,91 ± 0,05 σ = 0,12	н/в	н/в
1 серія	2,20 ± 0,07 σ = 0,16 p ₁ < 0,001	2,16 ± 0,08 σ = 0,18	2,33 ± 0,18 σ = 0,17
2 серія	1,26 ± 0,06 σ = 0,13 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01	0,53 ± 0,09 σ = 0,21 p ₂ < 0,001	0,63 ± 0,07 σ = 0,15 p ₂ < 0,001
3 серія	0,99 ± 0,07 σ = 0,16 p ₂ < 0,001	0,22 ± 0,05 σ = 0,12 p ₂ < 0,01	0,21 ± 0,05 σ = 0,12 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001
4 серія	1,01 ± 0,05 σ = 0,12 p ₁ < 0,001	0,13 ± 0,02 σ = 0,05 p ₃ < 0,001	н/в

Примітки:

p₁ – достовірність в порівнянні з контролем;

p₂ – достовірність в порівнянні з 1 серією експериментів;

p₃ – достовірність в порівнянні з 2 серією експериментів;

p₄ – достовірність в порівнянні з 3 серією експериментів.

дотеліального гемосидерозу досліджених органів характеризується значеннями показника СГМП в межах від 2,1 до 3,0, помірно виражена форма – в межах від 1,1 до 2,0, а легка форма – від 0,1 до 1,0. Дані таблиці 2 також свідчать, що при впливі Pb в першу чергу змін зазнає селезінка, що зумовлено її фізіологічною роллю у процесах еритроклазії еритроцитів та подальшому депонуванні Fe.

Розвиток гемосидерозу печінки і нирок при впливі Pb характеризує такий стан організму, як перевантаження його Fe. Окрім цього, кількісні характеристики гемосидерозу переконливо свідчать про те, що токсичні ефекти Pb залежать не тільки від дози, але і від способу його введення в організм. Так при впливі ацетату Pb в дозі на рівні 1/50 ЛД₅₀ (2 і 3 серії експерименту) більш виражена його токсична дія за ефектом розвитку гемосидерозу у внутрішніх органах тварин визначена при внутрішньочеревному, а ніж при внутрішньо шлунковому введенні в організм. На це вказує СГМП, який у щурів 2 серії, хоч і не достовірно, але перевищує його в селезінці щурів 3 серії на 27%, а в нирках, відповідно, у 3 рази (p < 0,001).

Таким чином проведені морфо функціональні дослідження виявили порушення гомеостазу Fe, які розвиваються при впливі не тільки надто токсичних доз Pb (на рівні 1/4 ЛД₅₀), але і малих його доз (на рівні 1/50 ЛД₅₀ і менше), що у подальшому визначає розвиток патології, притаманній синдрому перевантаження організму Fe. Морфологічно він характеризується розвитком ретикулоендотелі-

альної форми гемосидерозу в органах, які у фізіологічних умовах забезпечують метаболізацію, депонування та елімінацію Fe з організму (селезінка, печінка, нирки). Ступінь вираженості гемосидерозу в органах, як показали проведені дослідження визначається дозою, способом введення в організм і тривалістю дії Pb. Це має велике значення для уявлень про патогенез Cl, у зв'язку з тим, що іони Fe⁺² і Fe⁺³ в живому організмі відіграють провідну роль в процесах активації ПОЛ, які обумовлюють деструктивні зміни на рівні субклітинних структур [7,11, 14, 13]. Окрім того, в ході експериментальних досліджень було встановлено, що надлишок Fe в організмі який виникає при впливі Pb здатний приводити до змін фізико-хімічних властивостей волокнистих елементів сполученої тканини (зажелезніння колагенових волокон), що у свою чергу може приводити до розвитку патології, що супроводжуються фіброзною реакцією [11, 19].

Висновки

1. Експериментальний вплив Pb на організм здатний викликати порушення гомеостазу Fe, які супроводжуються порушеннями обміну порфіринів при впливі не тільки надто токсичних доз Pb (на рівні 1/4 ЛД₅₀), але

- і малих його доз (на рівні $1/50$ ЛД₅₀ і менше), що визначає розвиток патології, притаманній синдрому перевантаження організму Fe.
2. Морфологічно порушення метаболізму Fe характеризуються розвитком ретикулоендотеліальної форми гемосидерозу в органах, які у фізіологічних умовах забезпечують метаболізацію, депонування та елімінацію Fe з організму (селезінка, печінка, нирки). При цьому ступінь вираженості такої патології в різних органах визначається дозою, способом введення в організм і тривалістю дії Pb.
 3. В ході проведених експериментальних досліджень були розроблені критерії для гістоморфологічної оцінки ретикулоендотеліального гемосидерозу, що розвивається у внутрішніх органах щурів при впливі Pb. Це дозволило виділити і охарактеризувати 3 основні його форми: легку, помірну і виражену. Застосування цих критеріїв в експериментальній токсикології для аналізу вираженості гемосидерозу при експериментальному дослідженні токсичних властивостей різних хімічних речовин, переважно, гемолітичним механізмом дії дозволить проводити їх порівняльну оцінку при розробці гігієнічних нормативів.
- Література**
1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. - М.: Медицина, 1990, - 384 с.
 2. Горделадзе А.С., Смирнов О.А., Радченко В.Г. и др. Клинико-морфологическая характеристика первичного гемохроматоза // Арх. пат. – 1995. – № 6. – С.44-48.
 3. Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.М. Химическая безопасность в Украине /Ежегодные чтения, посвященные памяти Е. И. Гончарука (полный текст доклада). – К.: Авиценна, 2007. – 71 с.
 4. Кундієв Ю.І., Нагорна А.М. Професійні захворювання, що виникають внаслідок впливу хімічних речовин // Професійне здоров'я в Україні. Епідеміологічний Аналіз. – К.: Авіценна, 2006. – С. 151-165.
 5. Клиника, диагностика, лечение, вопросы экспертизы трудоспособности и профилактики свинцовых интоксикаций (Методические рекомендации) – М.: МОЗ СССР, 1988. – 25 с.
 6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: МОРИОН. – 2000, - 320 с.
 7. Лубянова И. П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы) // Журн. АМН Украины – 1998. – Т.4, №3. – С.514-529.
 8. Лубянова І.П. Підвищене накопичення заліза та інших важких металів в організмі, їхнє значення у передчасному старінні / Нариси вікової токсикології // За ред. І.М. Трахтенберга. – К.: Авіцена, 2005. – С.45–56.
 9. Луцик Б.Д., Ястремська О.О., Гаврилишин Г.С. та ін. Порфірія: клініко-лабораторні аспекти діагностики // Лабораторна діагностика – 2004. – №1 – С.68-70.
 10. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. – АМН СССР. – М.: Медицина, - 1991, - 496 с.
 11. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М.Кожем'якін, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова - К.: Авіцена, 2002. - 156 с.
 12. Общая патология человека: Руководство для врачей /Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова: В 2 т. Т. 1. – 2-е изд., перераб. и доп. – АМН СССР. – М.: Медицина, 1990. – 448 с.
 13. Общая токсикология /Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002ю – 608 с.

14. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени/ АМН СССР. – М.: Медицина, 1989. – 336 с.
15. Смирнов О.А. Гиперсидероз и диссидероз с позиций данных о гемохроматозе / Арх. пат. – 2008. – № 3. – С.3-8.
16. Ткач С.И. Интоксикация свинцом и его соединениями на производстве – Харьков.: Прапор, – 2005. – 32 с.
17. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasburg, 1986.-53 p.
18. Knutson M., Wessling-Resnick M. Iron metabolism in reticuloendothelial system // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 2003. – vol. 38, №1. – P. 61-88.

Резюме

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСИДЕРОЗА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
СВИНЦЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Луговской С.П.

Экспериментальное воздействие Pb на крыс в широком диапазоне доз (0,27 мг/кг – 62,5 мг/кг), при разных способах его введения в организм (внутрижелудочно и внутрибрюшинно) приводит к развитию преимущественно ретикулоэндотелиального гемосидероза селезенки, печени и почек. Это свидетельствует о способности Pb влиять на обмен Fe,

вследствие чего возникает состояние перегрузки организма Fe, что является важным звеном в патогенезе свинцовой интоксикации. На основании проведенных исследований были разработаны критерии для гистоморфологической оценки ретикулоэндотелиального гемосидероза, что позволило выделить 3 его основных формы: легкую, умеренную и тяжелую.

Summary

**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC
OF HEMOSIDEROSIS AT EXPERIMENTAL
LEAD INTOXICATION**

Lugovskoy S.P.

Experimental exposure to Pb of rats in wide range of doses (0,27 mg/kg – 62,5 mg/kg) at different ways of Pb administration (intrastomachic and intraabdominal infusions) leads to reticuloendothelial hemosiderosis development in spleen, liver and kidneys. It is the evidence of lead's affect on Fe metabolism inducing Fe oversaturation, which is the main link in pathogenesis of lead intoxication. Due to conducted research the criteria for histomorphological evaluation of reticuloendothelial hemosiderosis were elaborated and its three main forms were defined: mild, moderate and severe.

*Впервые поступила в редакцию 05.04.2009 г.
Рекомендована к печати на заседании учёного
совета НИИ медицины транспорта
(протокол № 2 от 09.04.2009 г.).*

УДК 616.36+616.34]-092.9:[612.015.31:546.72

**ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В
ПЕЧІНЦІ ТА СЛИЗОВІЙ ТОНКОГО КИШКІВНИКА У ЩУРІВ ІЗ
МОДЕЛЬОВАНИМ ДЕФІЦИТОМ ЗАЛІЗА І МОЖЛИВОСТІ ЇХ
КОРЕКЦІЇ**

Насібуллін Б.А., Гоженко А.І., Тихохід Л.В.

Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса

Український НДІ медичної реабілітації та курортології, м. Одеса

Введення

Сучасні дослідження довели, що патологічні зміни, які відбуваються в організмі внаслідок дефіциту заліза, при-

зводять до порушення функціонального стану багатьох органів та систем організму, серед яких – шлунково-кишковий тракт [1]. Дані літератури довели на-