

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
ИННОВАЦИОННЫЙ ЕВРАЗИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 576.32:612.816.3

На правах рукописи

ШЕВЧУК АННА НИКОЛАЕВНА

**Коррекция нарушений образной памяти у свинециндуцированных
животных**

5М0607 - Биология

Диссертация на соискание академической степени магистра биологии

Научный руководитель:
К.б.н. Г.З. Химич

Павлодар, 2012

Работа выполнена в Инновационном Евразийском Университете на кафедре «Биология».

Научный руководитель: к.б.н, профессор кафедры «Биология»
Химич Галина Захаровна

Рецензенты: _____ Вольф Людмила Александровна

ученая степень, звание, Ф.И.О.

Защита состоится _____ на заседании Государственной

дата, время

аттестационной комиссии кафедры «Биология» Инновационного Евразийского Университета (ИнЕУ) по адресу г. Павлодар, ул. М. Горького 102/4, каб 108

Секретарь государственной
аттестационной комиссии

_____ Пфунт Н.Н.

подпись

Нормоконтролер
кафедры «Биология»

_____ Карашашева Д.Б.

подпись

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	
1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЦА	9
1.1 Влияние свинца на центральную нервную систему	9
1.2 Механизм нейротоксичности свинца	15
2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	21
3 ВЛИЯНИЕ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ОРИЕНТИРОВАНИЕ КРЫС	28
3.1 Пространственное ориентирование и индивидуальная двигательная активность крыс при действии малыми дозами свинца	28
3.2 Пространственное ориентирование крыс при острой свинцовой интоксикации	55
3.3 Двигательная активность и научение пространственному ориентированию животных, подвергшихся хроническому воздействию малыми дозами свинца в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе	60
3.4 Особенности накопления свинца в головном мозге крыс при хронической свинцовой интоксикации	70
3.5 Обсуждение результатов исследования	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	90

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ПДК – предельно допустимая концентрация

СЭС – социально-экономический статус

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

ВЛМ – водный лабиринт Морриса

ВВЕДЕНИЕ

Свинец относится к тяжелым металлам первого класса опасности и признан приоритетным загрязнителем биосферы по степени токсичности, распространенности и способности накапливаться в пищевых цепях. Более того, он способен к биоаккумуляции. При высоких концентрациях в окружающей среде этот металл вредно воздействует на экосистемы, при низких, он необходим для организмов в качестве микроэлемента. В нашей стране приоритетными источниками свинцового загрязнения являются выбросы промышленных предприятий, выхлопные газы автотранспорта, использующего этилированный бензин, а также различные строительные материалы и предметы бытового обихода [1]. Поэтому в настоящее время одной из актуальных и немаловажных проблем населения является интоксикация тяжелыми металлами, в частности свинцом. Несмотря на многочисленные труды в этой области, до сих пор точный механизм токсического действия свинца, особенно на уровне сложных поведенческих реакций, окончательно не установлен.

Человек, попадая в неблагоприятные условия, способен некоторое время качественно и безошибочно выполнять какую-либо деятельность, хотя при этом не исключаются изменения его функционального состояния. Такая приспособительная способность человеческого организма, позволяет человеку продолжать биологическое существование в неблагоприятных условиях. В отличие от органических соединений, свинец не разрушается, а накапливается в воде, в почве, в живом организме. Последствия таких концентраций чрезвычайно опасны, что является еще одним свидетельством актуальности проблемы, требующей изучения влияния свинца и его солей на здоровье человека и отдаленных последствий воздействия малых доз этого ксенобиотика [2]. При свинцовой интоксикации в организме происходят сложные изменения на различных уровнях.

Изучение защитно-компенсаторных реакций теплокровных животных с различным уровнем двигательной активности на поступление солей свинца в организм также является актуальной проблемой. Эволюция человека происходила в условиях высокой двигательной активности. Для образа жизни современного человека характерно ее заметное ограничение. При этом известно, что гипокинезия ведет к снижению адаптационных возможностей организма и заболеваниям. Ведущая роль в осуществлении механизмов адаптации принадлежит нервной системе [3]. Поэтому изучение двигательного поведения в экспериментах на животных важно для оценки повреждающего действия свинца на фоне различного уровня двигательной активности.

Нервная система является тонким и чувствительным индикатором состояния организма и определяет его способность на различные воздействия факторов окружающей среды. К наиболее сложным проявлениям мозговой деятельности относятся память, обучение, ориентирование. Они играют

существенную роль в обеспечении адаптации организма к изменяющимся условиям среды. При свинцовой интоксикации поражаются наиболее тонкие и чувствительные ассоциативные функции мозга. В результате изменяется двигательная активность, координация движений, процессы научения и памяти, ухудшается пространственное ориентирование [3]. Однако, результаты нейроповеденческих исследований при токсическом воздействии свинца и коррекции нарушений в имеющейся литературе представлены разрозненно и недостаточно [4].

В течение многих лет изучалась гипотеза, что свинец токсичен, так как он прерывает кальций-зависимые механизмы. Кальций – биогенный элемент, участвующий в работе ионных каналов, осуществляющих транспорт веществ через биологические мембраны, в передачи нервного импульса и многих других процессах. Регулируют обмен кальция в организме кальциферолы (витамин D) – оказывает влияние на внутриклеточные окислительные процессы, минеральный обмен, а также играет важную роль в кальцификации костей. Диета с дефицитом кальция приводила к повышению содержания свинца у детей и экспериментальных животных [5]. Было высказано предположение, что, кальций может блокировать усвоение свинца в кишечнике, так как свинец – это мощный блокирующий агент кальциевых каналов в возбудимых тканях.

Известно, что свинец в дозах, превышающих предельно допустимые, заметно ухудшает интеллектуальные способности детей, их память и способности к обучению. Свинец накапливается в разных областях головного мозга – в новой и лимбической коре, мозжечке, и, особенно в гиппокампе.

Любое поведение человека необходимо рассматривать как деятельность, направленную на удовлетворение потребностей.

В основе становления разнообразных форм поведения лежит индивидуальное обучение, которое в процессе онтогенеза осуществляется по типу неассоциативного (суммационная реакция, реакция привыкания, импринтинг, имитация), ассоциативного (“классические” условные рефлексы, оперантные или инструментальные условные рефлексы, интеллектуальные рефлексы) и когнитивного (психонервное обучение, обучение с участием рассудочной элементарной деятельности или вероятностного прогнозирования) [6].

С появлением какой-либо потребности в центральной нервной системе возникает мотивационное возбуждение. Оно имеет доминирующий характер, то есть подавляет остальные мотивации и направляет поведение организма на достижение полезного результата, который удовлетворяет имеющуюся потребность.

Ведущими центрами в развитии биологических мотиваций являются гипоталамические центры. Возбуждение гипоталамуса и других структур лимбической системы проводится посредством покрышечно-таламических связей и восходящей активирующей ретикулярной фармации и ведет к генерализованной активности всех отделов коры большого мозга. Восходящие влияния определяют появление мотивации доминирующего характера, в связи с

этим организуются объединения корково-подкорковых аппаратов, направляющих организм на удовлетворение потребностей [3, 6].

Мотивационное возбуждение извлекает необходимую информацию из блоков памяти, которая определяет целенаправленную деятельность организма на основании приобретенного ранее опыта по достижению данного полезного результата. При этом в первую очередь в возбуждение вовлекаются те нейроны, которые ранее использовались в подобных поведенческих реакциях. Известно, что становление различных форм деятельности в онтогенезе повторяет филогенез. В последние годы исследование процессов памяти и пространственного функционирования ведётся с разных позиций – физиологических, генетических, молекулярно-биологических. При этом остаётся много не изученных проблем. Особый интерес представляет возрастной аспект формирования функций. Ориентировочная реакция облегчает восприятие различных изменений внешней среды и способствует накоплению опыта, формированию навыков. Многочисленные исследования на людях и животных выявили особую роль нервных структур в процессах памяти и пространственном функционировании (схема тела, ориентировка в реальном пространстве и т. д.) [6, 7].

С целью более глубокого понимания роли нервных структур в формировании пространственного функционирования в онтогенезе проводятся модельные исследования на животных разного возраста и пола.

В связи с этим большой интерес представляет изучение возможности коррекции нейротоксического эффекта свинца препаратами кальция, витаминами и биологически активными добавками, повышающих устойчивость мембран клеток к токсинам.

Цель исследования:

Изучение адаптивных реакций и пространственного ориентирования крыс подвергшихся свинцовой хронической интоксикации на разных этапах онтогенеза и параллельной коррекции биологически активными веществами.

Задачи исследования:

1. Изучить возможность коррекции поведенческих реакций пространственного ориентирования у свинециндукцированных животных витаминами.

2. Изучить возможность коррекции нарушений пространственного ориентирования потомства свинециндукцированных животных кальцием и эргокальциферолом.

3. Изучить эффективность предварительной подготовки к беременности препаратом кальция и витамином Д3.

Научная новизна

Для изучения пространственного ориентирования крыс использован водный лабиринт Морриса. Для изучения коррекции пространственного ориентирования свинец-индуцированных крыс использовались витамины А, Е, С, препарат «АЕвит», а также микроэлемент – кальций и эргокальциферол.

Показана эффективность использования кальция в качестве корректора нейротоксического действия свинца. Выявлена зависимость коррекции пространственного ориентирования у потомства крыс от периода введения эргокальциферола и кальция в их организм (по факту беременности и периода лактации; или за месяц до предполагаемой беременности, во время беременности и в период лактации). Выявлено, что среди потомства самки менее подвержены свинцовой интоксикации и лучше поддаются коррекции, нежели самцы

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты данных исследований могут быть использованы для изучения механизмов, способов коррекции нейротоксического эффекта и разработки рекомендаций по профилактике свинециндуцированных нарушений.

Результаты полученных исследований могут быть использованы в преподавании таких дисциплин как «Физиология человека и животных», «Возрастная физиология и школьная гигиена», «Физиология центральной нервной системы и высшей нервной деятельности», «Экология и здоровье человека», «Общая экология», «Токсикология» и др.

Основные положения выносимые на защиту

1. Хроническое воздействие малых доз свинца в пренатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза критично для последующего формирования пространственного ориентирования у животных.
2. Введение препарата кальция и эргокальциферола в качестве корректора нейротоксиканта в постнатальном онтогенезе эффективно. У животных сформирован навык пространственного ориентирования.
3. Введение комплекса корректоров (Ca^{2+} + эргокальциферол) на фоне свинециндуцированным самкам за месяц до беременности, в период беременности и лактации позволяет сформировать устойчивый навык пространственного ориентирования.
4. Эффекта коррекции повреждающего действия свинца витаминами А, Е, С, препаратом «АЕвит» не установлено.

Апробация работы

1. «Коррекция нарушений пространственного ориентирования животных при внутриутробной свинцовой интоксикации». Доклады VI Съезда физиологов Казахстана (Караганда 2007).
2. «Возможность коррекции нарушений пространственного ориентирования животных при внутриутробной свинцовой интоксикации». Материалы 1 Международной научно-практической конференции «Современные методы и принципы проведения медико-биологических исследований по изучению адаптации растительных и животных организмов», (Караганда 2007).

3. «Использование препарата кальция при нарушениях пространственной ориентации свинец-индуцированных животных», Материалы Международной научно-практической конференции «Биологические, медицинские и психолого-педагогические проблемы адаптации» (Павлодар 2009).
4. «Использование витамина С для профилактики нарушений образной памяти вызванных хронической свинцовой интоксикацией» (Вестник СГУ им. Шакарима, Семипалатинск 2010).
5. «Роль кальция в адаптивных реакциях» (Материалы IV педагогических чтений «Инновационные технологии в системе современного образования и воспитания». Павлодар 2011)
6. «Кальций и адаптивные реакции у свинец-индуцированных животных» (Материалы II Международной научно-практической конференции «Наука и образование в XXI веке: динамика развития в евразийском пространстве», Павлодар 2011)

Связь работы с НИР и государственными и негосударственными программами

Данная работа проведена в рамках инициативной НИР, зарегистрированной в Национальном центре научно-технических исследований РК «Биологические и психолого-педагогические проблемы адаптации», «Нарушения образной памяти биологически активными веществами»

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав собственных исследований, заключения и выводов, списка использованных источников, включающего 108 наименований. Работа изложена на 90 страницах компьютерного текста, включая 8 таблиц и 19 рисунка.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЦА

1.1 Свинец, его свойства и экологическая обстановка.

Казахстан – огромное по территории и богатое природными ресурсами уникальное государство, где сосредоточены многие отрасли промышленной индустрии и сельскохозяйственного производства.

После обретения Казахстаном экономического и политического суверенитета продолжается промышленное освоение его природных богатств, преимущественно иностранными инвесторами, включая новые месторождения, которые находятся вблизи населенных пунктов.

Вследствие этого происходят массивные промышленные выбросы в окружающую среду, которые распространяются на обширные территории, выходя за пределы санитарно-защитных зон промышленных предприятий. В связи с этим в стране сложилась неблагоприятная, а в ряде районов – кризисная экологическая ситуация [1 - 3].

Такое положение вызывает обоснованную тревогу как со стороны государственных органов сферы охраны окружающей среды, в том числе системы здравоохранения, так и населения.

Все это требует проведения комплексных исследований по установлению факторов риска и определению качества окружающей среды и влияния на состояние здоровья населения, прежде всего детского.

Общеизвестно, что в результате хозяйственной деятельности человека в отдельных областях Республики сформировались природно-техногенные биогеохимические провинции: нефтегазовая, свинцово-цинковая, мышьяковая, хромовая, фосфорная и др. этому способствовало отсутствие единой природоохранной политики, внедрение нетехнологичных технологий, непродуманное вовлечение в хозяйственный оборот водно-земельных ресурсов, грубые просчеты в проектировании ряда промышленных и природоохранных объектов. Так неразумное регулирование стока рек Сырдарьи и Амударьи привело к резкому осложнению экологической обстановки в регионах Аральского моря. Уровень его к настоящему времени снизился, солевая пыль с высохшего дна моря, поднимаемая и разносимая ветром, приводит в негодность плодородные земли. Вода высоко минерализирована, загрязнена пестицидами и становится все непригоднее для питья, способствуя высокому уровню общей заболеваемости и смертности населения, в том числе детского.

Напряженная экологическая обстановка сохраняется на территории Павлодарской области, что обусловлено выбросами мощных ТЭЦ, работающих на буром угле с высокой зольностью (до 45 %), которые существенно загрязняют окружающую среду. Кроме того, в Павлодаре функционируют несколько крупных промышленных предприятий, такие как ПХЗ, ПНПЗ, ПАЗ, и др. из года в год растет количество автотранспорта, причем старого,

привезенного из-за рубежа. Приоритетными загрязнителями являются валовые выбросы пыли, сернистого газа, двуокиси азота, свинца и др. [1, 2].

Особенностью загрязнения атмосферного воздуха города Павлодара является многокомплексность. Тотальными загрязнителями почв являются свинец, никель и молибден. Их содержание в несколько раз превышает ПДК, верхние пороговые концентрации и естественный фон.

Свинец занимает одно из ведущих мест ввиду своей токсичности. Это химический элемент (лат. Plumbum – Pb), 1V группы периодической системы Д.И. Менделеева, тяжелый металл голубовато-серого цвета, очень пластичный, мягкий. Свинец был известен за 6 – 7 тыс. лет до н. э. народам Месопотамии, Египта и др. стран Древнего Мира. Он служил для изготовления статуй, предметов домашнего обихода, табличек для письма. Римляне пользовались свинцовыми трубами для водопровода, а также свинцовыми чанами, в которых варили виноградный сок для вина. Соединения свинца – “свинцовая зола” PbO , свинцовые белила $2PbCO_3 \cdot Pb(OH)_2$ применялись в Древней Греции и Риме как составные части лекарств и красок. Когда было изобретено огнестрельное оружие, свинец начали применять как материал для пуль. Свинцовые чаны для приготовления винного спирта использовались вплоть до Средневековья. Результатом свинцового отравления явилось принятие закона, угрожавшего казнью тому, кто будет подслащать вино “свинцовым сиропом”. Количество свинца в окружающей среде особенно заметно стало увеличиваться с начала промышленной революции. По ледникам Гренландии было установлено, что это произошло, начиная с середины XVIII столетия. Особенно стало возрастать накопление свинца в среде с сороковых годов XX века. Отмечается, что к 1965 году концентрация этого металла в среде превысила его значения в доиндустриальный период в 400 раз. В скелете человека городов XX века свинца содержится в 700-1200 раз больше, чем в костях людей, живших 1600 лет назад [2].

В окружающей среде свинец находится в двух формах: органической и неорганической. Органическая форма более токсична, но обладает меньшей кумулятивной способностью. Основным поставщиком свинца в окружающую среду – автомобильное топливо, куда он добавляется в виде тетраэтилсвинца $Pb(O_2C_2H_5)_4$, для повышения октанового числа. Подсчитано, что в США от автомобильного транспорта в окружающую среду поступает до 98% свинца. Также значительное количество свинца поставляют металлургические предприятия и сельское хозяйство, использующее мышьяковистый свинец в виде пестицидов. Незначительная часть свинца используется для изготовления боеприпасов, типографских шрифтов и хрусталя. В последние годы широко используется добыча свинца из вторичного сырья. В виду того, что получение свинца сопровождается выделением значительного количества других токсичных веществ, токсическое действие свинца на организм, как правило, происходит на фоне влияния других токсичных веществ. Недавними исследованиями было установлено, что около 90% свинца, присутствующего в настоящее время в атмосфере, антропогенного происхождения. В городской

пыли свинец в основном находится в виде неорганических соединений, и его концентрации зависят от интенсивности источников загрязнения окружающей среды. В лакокрасочном производстве до сих пор используют свинцовые пигменты. Пигменты, содержащие свинец, входят в состав антикоррозийных покрытий, имеющих главным образом защитное, а не декоративное значение. В отличие от хрустальных изделий, в процессе бытового использования которых вероятность выщелачивания свинца и воздействия его на организм человека практически исключена, свинцовые краски представляют собой значительную опасность. К бытовым источникам поступления свинца следует отнести отработанные свинцовые аккумуляторные батареи, потерявшие потребительские свойства провода и кабели, лакокрасочные покрытия, изделия из хрусталя, свинцовых стекол, глазированной керамики, паяные изделия, в том числе и консервные жестяные банки, некоторые резиновые изделия. К нестандартным источникам поступления свинца в окружающую среду следует отнести также охотничий промысел и любительскую охоту, в частности загрязнение окружающей среды свинцовой дробью [5, 6, 7].

Как правило, наиболее высокие концентрации свинца наблюдается в зимний период, что связано с дополнительными выбросами в атмосферу продуктов сжигания топлива. Неблагоприятные метеорологические условия в этот период года также способствуют накоплению свинца в нижних слоях атмосферы [8 - 10].

Соединения свинца, оседающие из воздуха с пылевидными частицами, накапливаются в почве. Увеличение содержания свинца в почве, как правило, но не всегда, ведет к его накоплению растениями, как на незагрязненных почвах, так и почвах естественных геохимических аномалий. В соответствии с этим содержание свинца в растениях, выращенных на почвах легкого механического состава (песчаных и супесчаных) колеблется от 0,13 до 0,96 мг/кг; в почвах тяжелосуглинистых (с pH < 5,5) 0,22-0,96 мг/кг; в почвах тяжелосуглинистых (с pH > 5,5) в более широких пределах 0,34-7,0 мг/кг [11, 12].

Более высокие концентрации свинца (до 1000 мг/кг) характерны для растительности на техногенно загрязненных территориях: в окрестностях металлургических предприятий, рудников по добыче полиметаллов и, главным образом, вдоль автострад. Размеры зоны влияния автотранспорта на экосистемы сильно варьируют, и ширина придорожных аномалий содержания свинца в почве может достигать 100 – 150 м. Лесные полосы вдоль дорог задерживают в своих кронах потоки свинца от автотранспорта. В условиях города размеры свинцовых аномалий определяются условиями застройки и структурой зеленых насаждений. В сухую погоду происходит накопление свинца на поверхности растений; после обильных дождей значительная его часть (до половины) смывается. На загрязненных свинцом почвах безопаснее выращивать зерновые культуры. Возделывание в этих зонах овощей, кукурузы на силос, кормовых трав может оказаться рискованным [13].

По степени воздействия на живые организмы свинец отнесен к классу высокоопасных веществ наряду с мышьяком, кадмием, ртутью, селеном, цинком, фтором и бензапиреном. Опасность свинца для человека определяется его значительной токсичностью и способностью накапливаться в организме. Различные соединения свинца обладают разной токсичностью: малотоксичен стеарат свинца; токсичны соли неорганических кислот (хлорид свинца, сульфат свинца и др.); высокотоксичны алкилированные соединения, в частности тетраэтилсвинец. Однако на практике, как правило, анализируется только общее содержание свинца в различных компонентах окружающей среды, продовольственном сырье и пищевых продуктах, без дифференциации на фракции и идентификации вида соединений [14, 15].

В организм человека большая часть свинца поступает с продуктами питания (от 40 до 70% в разных странах и по различным возрастным группам), а также с питьевой водой, атмосферным воздухом, при курении, при случайном попадании в пищевод кусочков свинецсодержащей краски или загрязненной свинцом почвы.

С атмосферным воздухом поступает незначительное количество свинца – всего 1-2%, но при этом большая часть свинца абсорбируется в организме человека.

В питьевой воде различных стран мира содержание свинца изменяется в пределах 1- 60 мкг\л. Возможно, что существует проблема загрязнения питьевых вод в районах расположения металлургических заводов или мест складирования промышленных отходов с высоким содержанием свинца. Загрязненная свинцом почва является источником его поступления в продовольственное сырье и непосредственно в организм человека, особенно детей. Наиболее высокие концентрации свинца обнаруживаются в почве городов, где расположены предприятия по выплавке свинца, производству свинецсодержащих аккумуляторов или стекла. В продовольственное сырье и пищевые продукты свинец может поступать из почвы, воды, воздуха, кормов сельскохозяйственных животных по ходу пищевой цепи. Кроме того, определенное значение имеет и возможность прямого загрязнения при производстве готовых изделий. Наиболее высокие уровни содержания свинца отмечаются в консервах в жестяной таре, рыбе свежей и мороженой, пшеничных отрубях, желатине, моллюсках и ракообразных. Высокое содержание свинца наблюдается в корнеплодах и других растительных продуктах, выращенных на землях вблизи промышленных районов и вдоль дорог [1, 2, 7, 16].

Можно выделить две группы повышенного риска воздействия свинца среди населения: взрослое и детское население.

В мире постепенно увеличивается численность континентов, имеющих профессиональный контакт со свинцом. Случаи хронической свинцовой интоксикации зафиксированы более чем в 14 отраслях промышленности. Ведущими по числу случаев “сатурнизма” являются: электротехническая промышленность (производство аккумуляторов), приборостроение,

полиграфия, цветная металлургия. В электротехнической промышленности, цветной металлургии и машиностроении интоксикация обусловлена превышением ПДК свинца в воздухе рабочей зоны в 20 и более раз. Высокий удельный вес свинцовых интоксикаций в полиграфии обусловлен наличием свинцовых шрифтов, ручной заливки при несовершенной приточно-вытяжной вентиляции. По результатам официальной статистики среди профессиональных интоксикаций свинцовая занимает первое место. Так, в 1994 году среди всех острых и хронических профессиональных отравлений удельный вес свинцовой интоксикации составил 11,7%. Количество пострадавших составило 7,5 человек на 10 000 работающих, из них 3,54 – с утратой трудоспособности. Например, удельный вес свинцовой интоксикации в структуре профессиональных отравлений, диагностированных в России, увеличился с 9,4% в 1991г. до 11,6% в 1995 г.

Среди рабочих, пострадавших от воздействия свинца, около 40% составляют женщины. Для женщин свинец представляет особую опасность, так как этот элемент обладает способностью проникать через плаценту и накапливаться в грудном молоке. Всемирная Организация Здравоохранения отмечает возможность риска спонтанных абортов при концентрации свинца в крови беременных работниц 30 мкг\дл. и увеличения числа хромосомных aberrаций у рабочих при содержании свинца в крови свыше 80 мкг\дл [17, 18].

Предельный уровень содержания свинца в крови детей, превышение которого влечет за собой биологический ответ, с годами наблюдений постоянно снижается. Через годы родители с удивлением узнают от врачей причину частых головокружений, приступов тошноты, потери веса, заторможенности в росте и общем развитии своих горячо любимых детей – пассивное неконтролируемое отравление организма свинцом. Приблизительно такая картина – уже привычное явление для детских поликлиник Шымкента, Кызылорды, Усть-Каменогорска, Павлодара. Результаты исследований показали отклонения в росте 42,7% детей, и у 27,1% по массе тела. Уровень заболевания высок и составил 3803 на 10000 обследованных детей. В структуре заболеваемости преобладают болезни органов дыхания, костно-мышечной системы и соединительной ткани, соматическая, гастроэнтерологическая патология, расстройства нервной системы, памяти, поведенческих реакций [1, 2, 9].

Первичные маршруты поглощения свинца – через дыхание и прием пищи; кожное поглощение незначительно. Поглощенный свинец очищается почками в моче, и не поглощенный свинец выводится с испражнениями. Поглощенный свинец переносится по телу кровью, где главное бремя (95%) несут эритроциты, и остальное – то, что является наиболее доступным для других тканей – в плазме. Свинец проникает во все ткани тела, следуя за распределением кальция. Период полураспада свинца в крови приблизительно такой же, как у эритроцитов (35 дней), в то время как в мозге он остается примерно 2 года, а костях – десятилетия. По этой причине уровень свинца в крови, наиболее распространенная величина, используемая для показа степени

отравления свинцом детей, и, прежде всего это индикатор недавнего заражения. Однако, несмотря на короткий период полураспада свинца в крови, его уровень может оставаться высоким в течение относительно долгого периода как результат мобилизации внутренних запасов [19-23].

Высказывается предположение, что содержание металла в крови стремится к определенному равновесному состоянию, зависящему от уровня свинца в окружающей среде. Обычно оно наступает к 25 годам, но при сильных воздействиях свинца стабилизации не происходит в течение среднего срока жизни [24, 25]. Часть поступивших в организм тяжелых металлов откладывается в костной ткани. Этот процесс рассматривается Т.И. Слажневой [6] как защитная реакция организма, трансформирующего вредное вещество в ткань, на которую оказывается наименьшее воздействие яда. Но такое представление нельзя считать обоснованным: как стало известно, свинец является конкурентом ионам кальция на мембранном сайте [16, 26], поэтому он накапливается в костной ткани.

Основным показателем воздействия свинца на здоровье детей является уровень его содержания в крови, причем происходит постоянный пересмотр рекомендуемого нормативного содержания свинца в крови. Результаты ряда крупных международных и национальных проектов подтвердили, что при увеличении концентрации свинца в крови ребенка с 10 до 20 мкг\дл происходит снижение коэффициента умственного развития (IQ) [27]. В странах СНГ исследования по определению содержания свинца в крови детей крайне не многочисленны, но их результаты свидетельствуют о его повышенном уровне у детей, проживающих вблизи металлургических предприятий, аккумуляторных заводов и т. д. (г. С.-Петербург, Белово. Россия).

Допустимый уровень содержания свинца в волосах – 8-9 мкг\г. Систематические исследования по определению накопления свинца в волосах населения проводились в различных городах России с 1980г. с использованием современных инструментальных методов. За последние 15 лет проведено исследование около 5 000 образцов волос детского населения, проживающего в городах с различными источниками свинцовых выбросов. Результаты показали превышение в несколько раз допустимых концентраций свинца в волосах и зубах детей [22, 24, 27].

1.2 Влияние свинца на здоровье детей

Эффекты воздействия свинца на здоровье детского населения рассмотрены по отдельным системам организма, на состояние которых этот металл оказывает наиболее выраженное влияние.

Свинец, как нейротоксин, может нести смертельное наследство.

Признаки серьезного отравления свинцом у детей первоначально включают летаргию, брюшные судороги, анорексию и раздражительность. В течение недель, или дней у детей младше 2 лет, развивается рвота, неуклюжесть и атаксия, чередующиеся с периодами гиперраздражительности и оцепенения, и, наконец, кома и пароксизм. Дети, которые выживают, или

сильно отстают в познавательной деятельности или психически неполноценны. Этот синдром обычно связывается с уровнем свинца в крови 70 микрог/дл, хотя это может произойти у некоторых детей при 50 микрог/дл [28].

Более низкие уровни свинца в крови, обычно не связываемые с потенциально фатальной энцефалопатией, являются также нейротоксическими для детей и имеют длительное влияние на нейроповеденческое функционирование. Отравление свинцом при более низких дозах воздействия распространено намного чаще и особенно коварно из-за отсутствия определенных диагностических признаков. Некоторые дети жалуются на боль в животе и потерю аппетита, может появиться анемия, но не всегда. Однако такие симптомы не наблюдаются у всех отравленных детей или даже у большинства, и в любом случае не указывают абсолютно точно на причину – свинец. Такое отравление, часто называемое “бессимптомным” из-за недостатка явных физических признаков, является, к сожалению не “бессимптомным” относительно его влияния на мозговое функционирование [29,30].

Значительные усилия были направлены на изменение влияния свинца на познавательную деятельность, при уровнях заражения ниже, чем те, которые производят явные признаки энцефалопатии. Главная цель большей части этой работы состояла в том, чтобы описать характер влияния свинца на познание и определить, какие дозы воздействия свинца являются предположительно безопасными. Оригинальная работа в этой области была сделана Н.Л. Needleman и его коллегами. Так как отравленные свинцом дети являются часто бедными и живут в бедных районах, обслуживаемых плохими школами, изучение их познавательного функционирования может быть затруднено по разным причинам. Однако исследования Needleman и его коллег сосредоточились на белых, англоговорящих детях из рабочего класса или среднего класса. На основе экстраполяции уровней свинца в молочных зубах и в крови, диапазон воздействия, изменялся от 12 до 54 микрог/дл. Были описаны, связанные с влиянием свинца, показатель интеллекта, устная речь, внимание и работа в классе. Авторы сделали вывод: “Воздействие свинца, в дозах ниже тех, которые производят признаки, достаточно серьезные, чтобы быть диагностированными клинически, связано с нейropsychологическим отставанием, которое может мешать работе в школе [31].

Наиболее внушительным, представляется относительная последовательность результатов о свинце и показателе интеллекта, несмотря на два важных недостатка в использовании тестов интеллекта в качестве критериев для изменения влияния свинца на познание. Во-первых, некоторые компоненты тестов интеллекта берут во внимание социально-экономические факторы. Таким образом, можно перепутать декременты показателя интеллекта, вызванные влиянием свинца, с неблагоприятным влиянием социально-экономического статуса (СЭС) [14-17]. По этой причине, многие исследователи, изучающие влияние свинца на детский показатель интеллекта, осторожны при контроле влияния СЭС. Есть доказательства того, что СЭС, в

дополнение к его влиянию на результаты показателя интеллекта, фактически изменяет биологическое влияние свинца на мозг. Таким образом, статистические измерения, предпринятые для устранения путающего эффекта СЭС на показатель интеллекта, могут вполне затенить самое мощное влияние свинца на познание [17].

В отличие от набора тестов интеллекта, нейропсихологические тесты, которые предназначены для более ограниченных познавательных областей, намного более чувствительны к влиянию мозгового повреждения, как, и в случае с нейротоксичностью свинца. Европейское исследование было проведено для получения перекрестной оценкой влияния свинца на познавательную деятельность и объединяло результаты индивидуальных групп изучения в Болгарии, Дании, Греции, Германии, Венгрии, Италии, Румынии и Югославии. В дополнение к тесту показателя интеллекта, были проведены нейропсихологические испытания для оценки зрительно-моторной интеграции, обработки информации и времени реакции. И хотя было обнаружено, от 1 до 3 пунктов, уменьшение в показателе интеллекта с увеличением уровня свинца в крови от 10 до 20 микрог/дл, о большем количестве устойчивых уменьшений сообщали нейропсихологические измерения [32-35].

Нейропсихологические исследования влияния свинца отличаются по таким параметрам, как характеристика группы изучения (например, СЭС, уровень воздействия, возраст испытуемых), методы измерения воздействия свинца и выбор тестов, предъявляемых группам изучения [14-17].

Dietrich и его коллеги (Dietrich и другие, 1993) изучили влияние свинца на развитие двигательной функции в неонатальный и постнатальный периоды при низком и умеренном уровнях воздействия. Контингент, 6-летние дети из города в Цинциннати, был разделен на четыре группы согласно уровню воздействия, в среднем, первая группа 7.28 микрог/дл (диапазон 4.7-9 микрог/дл), вторая 10.59 микрог/дл (диапазон 9.13-12.3 микрог/дл), третья 14.48 микрог/дл (диапазон 12.39-16.7 микрог/дл) и четвертая 22.00 микрог/дл (диапазон 16.72-38.15 микрог/дл). Мелкая двигательная функция была поражена больше, чем крупная двигательная функция при уровне в 9 микрог/дл. После корректировки переменных, неонатальный уровень свинца в крови был обратно пропорционален скорости и ловкости верхних конечностей, в то время как постнатальное воздействие было обратно пропорционально двусторонней координации, скорости верхних конечностей, ловкости и зрительно-моторной функции [36-39].

Faust и Brown (1987) провели обширные нейропсихологические тесты в группе детей от 5 до 12 лет с уровнями свинца в крови в диапазоне 30-60 микрог/дл. По сравнению с детьми, не подвергавшимся воздействию свинца, исследуемые дети выполнили тесты значительно хуже в отношении мелкой двигательной функции, языка, вербальной памяти [26].

Последующие длительные исследования детей, подвергнутых воздействию свинца, показывают, что нейропсихологический дефицит, подобно изменениям в показателе интеллекта, сохраняются и во взрослой жизни. Stokes

и его коллеги обследовали молодых людей (средний возраст 24.3 года) спустя 20 лет после их отравления свинцом (в возрасте от 9 месяцев до 9 лет). Они выросли в городе со свинцовым заводом, который работал без очистительных устройств. Средний уровень свинца в крови детей в этом регионе был 50 микрог/дл в 1974 и 39.6 микрог/дл в 1975. Уровень свинца в крови был известен приблизительно у 25% от общего числа обследуемого контингента, он составлял 49.3 микрог/дл [21]. Рентген флюоресценция содержания свинца в большеберцовой кости, признанная измерение совокупного воздействия свинца, показала, что обследуемая группа имела значительно большие запасы свинца в теле. Во время текущего обследования, уровни свинца в крови обеих групп были низкими (подвергавшаяся группа 1.6 микрог/дл). Подвергавшаяся воздействию свинца группа выполнила тесты на познавательную деятельность значительно хуже, включая оценку времени реакции, просмотрную и операционную функции (познавательную гибкость и абстрактное рассуждение), так же как тесты на мелкую двигательную функцию и поструральную стабильность [40-43].

1.3 Нейротоксические эффекты свинцовой интоксикации.

У маленьких детей изменения психомоторных реакций связывают с повышенным поступлением свинца в организм при облизывании пальцев рук и игрушек, побывавших на загрязненной почве. Для детей школьного возраста характерно изменение показателя IQ. Влияние свинца проявляется также в изменениях двигательной активности, координации движений, времени зрительно- и слухомоторной реакции, слухового восприятия и памяти. Эти изменения в психоневрологическом статусе ребенка возможны и в более старшем возрасте, что выражается в трудностях обучения. Отмечено, что у детей, проживающих в городах с неблагоприятной экологической обстановкой по свинцу, наблюдается повышенная тревожность, у детей младшего возраста встречается энцефалопатия и судорожные синдромы, а у детей старшего возраста – неврозы, энурезы, эписиндром [44, 45].

Прямое нейротоксическое действие свинца разнообразно. Оно включает влияние на процессы возбудимости нервных клеток, на процессы хранения и высвобождения нейротрансмиттеров, на митохондрии, вторые мессенджеры и протеинкиназу C, на цереброваскулярные эндотелиальные клетки, клетки астроглии и олигодендроглии, на апоптоз [46]. Все многочисленные токсические эффекты свинца трудно свести к единому механизму, но способность свинца замещать кальций – это фактор, общий для многих проявлений токсического действия свинца. Способность свинца проникать через гематоэнцефалический барьер тоже частично обусловлена его способностью замещать ионы кальция. Эксперименты с ингибитора метаболизма позволили предположить, что обратный транспорт свинца посредством Ca-АТФ-азного насоса играет очень важную роль в этом процессе [47]. Еще более прямые доказательства роли Ca-АТФ-азной помпы в транспорте свинца были получены в исследованиях *in vitro* эндотелиальных

клеток мозговых капилляров, первых составляющих гематоэнцефалического барьера. Поглощение свинца возбудимыми клетками также в значительной степени обусловлено его взаимодействием с клеточными механизмами, в обычных условиях выполняющими функции, опосредованные ионами кальция. Поглощение свинца питуитарными и глиальными клетками увеличивается при истощении запасов кальция. Свинец входит в клетки астроглии и нейроны через вольтаж-чувствительные кальциевые каналы [48].

Загрязнение окружающей среды свинцом оказывает влияние на состояние здоровья новорожденных. Эти дети имеют более низкие показатели физического развития, чем дети в благополучных экологических районах. В ряде городов с металлургическим производством (Шымкент, Усть-Каменогорск) [38, 39], у женщин увеличено число случаев бесплодия, самопроизвольных аборт, токсокозов, мертворождаемости и рождения детей с уродствами: дефектами развития костно-суставной системы, врожденными пороками сердца и др [22,23]. Частота врожденных пороков развития выше среди детей, родители которых работают на металлургических комбинатах, выявлено много случаев хромосомных aberrаций.

Прямые нейротоксические действия свинца включает апоптоз, влияние на процессы накопления и выделения медиатора, митохондрию, вторичные синдромы, церебрально-васкулярные эндотелиальные клетки, а также на астроглию и олигодендроглиому[49-50].

Поглощение свинца клетками возбуждения происходит, в значительной степени, благодаря его взаимодействию с клеточными механизмами, которые, при обычных условиях, выполняют функции осуществляемые кальцием. Поглощение свинца соматотропным гормоном³ гипофиза, глиальным С6 и НЕК293 клетками увеличивается за счет истощения запасов кальция. Свинец проникает в астроглию и нейроны через чувствительные к напряжению каналы кальция, преобладающий подтип канала, зависящий от определенного типа клетки [50-52].

1.4 Свинец и некроз нейронов

Апоптоз (утрата клеток) может быть вызван разнообразием стимулов. Апоптоз происходит, когда клетка активизирует внутренне закодированную программу самоуничтожения, в ответ, или на внутренние, или на внешние сигналы. Один из наиболее охарактеризованных апоптозных каскадных путей имеет митохондриальную дисфункцию в качестве инициатора. Митохондриальная дисфункция, инициируемая открытием митохондриального проходного отверстия ведет к митохондриальной деполяризации, выделению цитохрома С, активации расщепления белков, и, в конечном счете, приводит к апоптозу[52].. В то время как разнообразие стимулов может вызывать открытие митохондриального проходного отверстия и вызывать апоптоз, значительное внутриклеточное увеличение количества кальция – один из наиболее известных пусковых механизмов; накопление свинца – другой. Свинец разрушает гомеостаз кальция, вызывая значительное накопление

кальция в клетках, подверженных действию свинца. Свинец в нанограммолярных концентрациях, также вызывает митохондриальное выделение кальция, таким образом, инициируя апоптоз [13,24, 52].

Вызванный свинцом апоптоз был особенно хорошо изучен в сетчатке. Воздействие с целью уменьшения патофизиологической концентрации (10 нМ до 1М) ионов свинца (Pb^{2+}) вызвало апоптоз и в палочковидных зрительных клетках и в биполярных клетках, и в культуре клеток и развивающихся и взрослых крыс [53].

Посредством свинца нарушается синаптическая передача в мозге. Однако ослабленное функционирование митохондрий также может преобразовать обычную синаптическую передачу, установленную глутаматом, в экситоксичность, направленную на уничтожение нейрона. Кроме уничтожений клеток мозга и апоптоза, свинец также оказывает токсическое влияние окислением и или непосредственно – косвенно произведенной липидной пероксидацией. Свинец изменяет липидный метаболизм и расширяет липидную пероксидацию в мозге развивающихся крыс [54-56]

Постоянное введение низких доз свинца крысам, в количестве, подобно экологическому воздействию на людей, влияет на различные параметры энергетического метаболизма во взрослых мозговых окончаниях нерва. После острого воздействия свинца, которое приблизительно равнялось 97,2 микро г/дл, потребление кислорода было увеличено в синапсе мозга, и уровни интенсивности передачи медиатора были повышены, в то время как уровень натрий-калиевой интенсивности передачи был уменьшен [57].

Свинец подавляет выделение нейромедиаторов ацетилхолина, дофамина и аминокислоты, что зависит от деятельности кальция, но также увеличивает и базальное выделение. В то время как механизм этого влияния не известен, свинец воздействует на пресинаптические каналы кальция, вовлеченные в выделение нейромедиаторов [58].

Кроме влияния на хранение и выделение нейромедиаторов, свинец также изменяет их рецепторы. Одним из объектов разрушительного влияния свинца является глутаматный рецептор. Увеличение плотности рецептора после 2 недель постоянного воздействия свинца сопровождается явным уменьшением после 8 месяцев воздействия. Гиппокампальное долгосрочное потенцирование во взрослых крысах, которое зависит от нормального глутаматного функционирования, также разрушается при постоянном введении свинца [59].

Свинец также оказывает разрушающее влияние на системы дофамина. В клетках дофамина среднего мозга, свинец вызывает некроз, а в меньшей пропорции клеток, апоптоз. При длительном воздействии, свинец увеличивает количество мертвых клеток и уменьшает поглощение дофамина. Детеныши крысы, которых постнатально поили водой, содержащей ацетат свинца, имели изменения в функционировании рецептора дофамина. Результаты многих опытов доказали уязвимость рецепторов D2 к пониженной концентрации воздействия свинца и подчеркивают важность уровня воздействия свинца и области мозга при изменении рецептора [12,25, 60].

Токсическое влияние свинца также проявляется на олигодендроглию и астроглию, первая из которых является более уязвимой. Свинец задерживает дифференцирование глиальных предшественников и, в естественных условиях, вызывает гипомиелинизацию и демиелинизацию [61].

Множество исследований предполагает, что астроглия может способствовать тому, чтобы свинец поглощался взрослым и развивающимся мозгом. Астроциты мозга растворяют (впитывают) свинец в немитохондриальных участках, потенциально защищая не только их собственные респираторные процессы, но также и таковые более уязвимых нейронов. Tiffani-Castiglioni также показали, что более молодые астроциты накапливают и сохраняют больше свинца, чем более взрослые астроциты. Однако способность астроцитов накапливать свинец, вероятно, увеличивается, по крайней мере, частично в ответ на мейоз их взаимодействий с нервными клетками. В то время как накопление свинца астроцитами может служить первоначально для защиты нейронов от токсического влияния этого металла, этот глиальный запас свинца может составить резервуар для постоянного выделения свинца в мозг и может, в конечном счете, способствовать повреждению близлежащих нейронов [62-65].

Олигодендроглия реагирует прямо и косвенно на воздействие свинца способами, которые могли бы нанести вред функциям мозга. После 3 месяцев воздействия (средний уровень свинца в крови 38,2 мкг/дл., средний уровень в мозге 0,03 мкг/г), миелин из мозга отравленных свинцом крыс был морфологически атипичен (патологическим). Олигодендроциты того же мозга оказались чрезвычайно атипичными. Так как значительная миелинизация центральной нервной системы имеет место в первые 2 месяца жизни, возможно, что разрушение миелиновой оболочки, наблюдаемое в подвергнутых воздействию свинца крысах, могло быть вторично по отношению к повреждению, вызванному свинцом, олигодендроцитов [66].

Помимо прямых, свинец способен оказывать и косвенные нейротоксические эффекты. Этот металл может вызвать анемию, либо нарушая гем синтез, либо уменьшая поглощение железа из кишки (Андерсон и другие, 1996). Серьезный дефицит железа и железodefицитная анемия связаны с нарушением познавательного и нейропсихологического развития [67].

Высокие концентрации свинца (>4 микроМ) ведут к острой энцефалопатии, повреждению гематоэнцефалического барьера, приводя к отеку и в последствии ишемии мозга [68]. Но даже при более низких концентрациях, свинец также нарушает нормальное функционирование гематоэнцефалического барьера, приводя на местах к определенным увеличениям проницаемости протеинов плазмы, не производя отек [69]. При изучении капиллярных эндотелиальных клеток мозга (в пробирке), свинец накапливается в тех же самых внутримитохондриальных областях, как и кальций. Предполагается, что свинец вызывает нарушение внутриклеточного метаболизма кальция и трансэпителиальных транспортирующих процессов [70].

Другой косвенный эффект на мозг происходит из-за нарушения транспортировки гормона щитовидной железы в мозг. Гормоны щитовидной железы являются крайне необходимыми для нормального развития мозга, их серьезный дефицит вызывает умственное отставание [71,72]..

Silbergeld, при рассмотрении взаимной связи токсического влияния свинца, предполагает, что есть “по крайней мере две отличительные формы свинцовой нейротоксичности”, которые “могут встречаться в организме одновременно, но их последствия, вероятно, будут отличаться. В основном свинец проявляет нейротоксическое влияние следующими отличными способами: во-первых, как нейропроявляющееся ядовитое вещество, нарушающее дифференцирование центральной нервной системы; и, во-вторых, как нейрофармакологический яд, воздействующий на ионные механизмы нейротрансмиссии” [73-75]. Конечно, влияние свинца на вторичные сигналы (предвестники), выделение медиаторов, транспортировку гормона щитовидной железы, и другие действия, описанные выше, изменяют нормальное нейронное развитие, как замечено, например, в развивающемся гиппокампе, структурных изменениях в развивающейся коре (Wilson и другие; 2000) подвергнутых воздействию свинца крыс и измененном дендритном ответвлении мозжечковых клеток Пуркинье в постнатально подвергнутых свинцу котят [18,30].

Способность свинца заменять цинк, представляет другую возможность, с помощью которой свинец может действовать как нейроразвивающийся яд. Замещая цинк, свинец может изменить регулирование генетической транскрипции. Свинец накапливается в ядре клетки и взаимодействует с ядерными протеинами и хроматинами [76]. Присутствие свинца в ядре может привести к неблагоприятному воздействию на функцию гена, если ионы свинца при низкой концентрации способны оказывать вредное влияние на ген регулирующие протеины [77].

Развитие мозга включает в себя два различных, но взаимосвязанных организационных периода. Первый период начинается с оплодотворения яйцеклетки и включает в себя главные гистогенетические события, такие как нейруляция, пролиферация, миграция и дифференциация. Предполагалось, что эти события могли управляться генетическими и эпигенетическими событиями, которые вызывают рост структур, поддающимся внешнему влиянию. Второй период – это время реорганизации в человеческой коре. Это происходит в течение беременности, и продолжают постнатально, возможно, включая второе десятилетие жизни. Эта стадия характеризуется дендрическим и аксональным ростом, продукцией синапса, нейронным и синаптическим сокращением и изменениями в медиаторной чувствительности (Вебб и другие, 2001). В культуре нейронов гиппокампа, свинец, в низкой концентрации в 100 nM, подавлял рост нейритов [78].

Влияние свинца на развитие нервной системы является основополагающим для снижения познавательной деятельности, подвергнутых отравлению свинцом детей, в то время как воздействие на глутаматерическую передачу, которая обязательно вовлечена и в развитии, и в нейронной

пластичности, вызывает ухудшения в обучении и запоминании. Сбой дофаминергического функционирования, которое обычно вовлекается не только в моторное управление, но также и во внимание, память и функционирование операционной системы (Brown и другие, 1997), может вызывать проблемы поведения, включая дефицит внимания, гиперактивность и ухудшение познавательной деятельности [20,32].

Stokes и его коллеги также описали отклонения периферийной нервной системы, которые типично связываются с профессиональным отравлением свинцом взрослых (Stokes и другие, 1998). Вибротактильные пороги пальцев рук, но не ног, были значительно выше в группе, подвергшейся воздействию свинца. Клинические тексты по невралгии подчеркивают, что воздействие на центральную нервную систему является характерным для отравления свинцом в детстве, а влияние на периферическую нервную систему более характерно для отравления взрослого [55, 78].

Нервная система, по мнению авторов (Feldman Robert, 1982) оказывается вовлеченной в патологический процесс, как при острой, так и при хронической интоксикации, причем разнообразие неврологических синдромов свидетельствует о возможности поражения нервной системы на всех уровнях. Это зависит от дозы, длительности и интенсивности воздействия, путей проникновения в органы, а также от возраста и индивидуальной чувствительности [79,80].

White и коллеги (White и другие, 1993) обследовали нейропсихологическое функционирование группы взрослых спустя 50 лет после госпитализации вследствие отравления свинцом в возрасте 4 лет и младше. Так как точный анализ свинца в крови не был доступен между 1930 и 1942, когда группа обследования подверглась отравлению, использовались косвенные доказательства для идентификации воздействия. Каждый человек группы, имел историю болезни, которая служила доказательством воздействия свинца, описание симптомов, характерных при отравлении свинцом, а также плотные полосы на рентгене не менее одной длинной кости [34]. Физические симптомы отравления, отмеченные в течение госпитализации (например: рвота, анорексию, гиперраздражительность), связаны с уровнем свинца в крови равным или превышающим 60 микрог/дл. При обследовании взрослых, группа, подвергшаяся воздействию свинца, хуже выполнила задания на абстрактное рассуждение, познавательную гибкость, вербальную память, скорость говорения и мелкую моторную скорость [35].

Кроме того, при изучении влияния на познание, наблюдается влияние раннего отравления свинцом на последующее социально-эмоциональное развитие. Sciarillo и его коллеги заметили, что 4-5 летних детей, подвергшихся воздействию свинца, возникли разнообразные проблемы с поведением (например: депрессия, соматические жалобы), переходящие в агрессию при уровне свинца в крови 15 микрог/дл [80].

Needleman и его коллеги выявили, что в 7-летних мальчиках связь между свинцом и антиобщественным поведением была пограничной, но увеличилась

в значительной мере к 11 годам. Первое перспективное исследование пренатального воздействия свинца и преступности несовершеннолетних (Dietrich и другие, 2001) показало рост антиобщественного поведения, при низких дозах воздействия, даже после корректировки разнообразия медицинских (например: вес при рождении, количество баллов по шкале Апгар, использование наркотиков в течение беременности) и социальных (например: материнский показатель интеллекта, самая высокая оценка, полученная первой няней) показателей [81].

Воздействие свинца связано с увеличением проблем в поведении, не ясно, или это вызвано непосредственным поражением мозга свинцом, или это следствие снижения познавательной деятельности. Дети с поражением мозга часто испытывают отсутствие уверенности в себе при академических трудностях, которые они испытывают из-за познавательного дефицита. Постоянные напоминания их неадекватности по сравнению с ровесниками – чаще всего это происходит в школе, где тестирование позволяет ранжирование способностей, посредством оценок, – в конечном счете, часто вызывает снижение самооценки и слабое социальное развитие. Свинец также затрагивает мозговые системы, которые регулируют социально-эмоциональную функции. Mendelsohn и его коллеги (Mendelsohn и другие, 1998) исследовали детей, которые были слишком малы, чтобы испытать последствия академической неуспеваемости. Дети в возрасте 12-36 месяцев с уровнем свинца 25 микрог/дл были обследованы, используя стандартизированный комплект тестов, Шкала Бейли Младенческого Развития, для измерения факторов, связанных с социальной эмоциональной функциями. Результаты детей, которые подвергались воздействию свинца, были значительно хуже, чем у других детей в отношении эмоционального регулирования и ориентировки [82].

При хронической интоксикации свинцом наблюдаются функциональные органические поражения центральной и периферической нервной системы [26]. Функциональные нарушения нервной системы представлены астеническим синдромом и вегетативной дисфункцией. У больных наблюдается слабость, утомление, головокружение, вялость, апатия, ощущение “ползания мурашек”, покалывание в дистальных отделах конечностей. На фоне хронической свинцовой интоксикации иногда внезапно развивается синдром свинцовой колики, который проявляется сильными болями в области живота, схваткообразными по характеру, сочетающимися с задержкой стула, неприятным вкусом во рту, артериальной гипертензией, брадикардией, снижением диуреза [37]. Такие приступы могут продолжаться несколько часов или дней. В настоящее время считается, в основе свинцовой колики лежит поражение солнечного сплетения или преганглионарных симпатических волокон, идущих к кишечнику, что приводит к повышенной возбудимости вегетативных структур.

Органические поражения ЦНС хронической интоксикации свинцом обычно представлены свинцовой энцефалопатией, проявляющейся упорными головными болями, головокружением, снижением памяти, нарушением сна,

ухудшением когнитивных функций, изменением поведения, в частности агрессивностью[26].

1.5 Современные методы и способы лечения сатурнизма

В основе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на детоксикацию свинца в организме человека и лечение сатурнизма, во многих индустриально развитых странах в первую очередь в США, лежит использование разных видов химических веществ, которые отличаются способностью образовывать с токсичными тяжелыми металлами настоящие хелаты, комплексы или соединения и в таком виде выводятся из организма (Pangbom, 1994).

Следует указать, что для хелатирующей терапии очень важно иметь представление о том, на какие системы токсикант действует в первую очередь. Хелатирующая терапия редко направляется на одну систему (орган-мишень), поэтому терапевтическая поддержка органа-мишени (например, витаминами, ноотропами, макро- и микроэлементами) имеет не меньшее значение, чем использование только антидотов (Angle, 1993).

Поэтому продолжается поиск новых и наиболее эффективных средств для лечения хронической свинцовой интоксикации. Одним из направлений этого поиска является изучение фармакологических свойств средств растительного происхождения, с целью внедрения в медицинскую практику новых эффективных безвредных лекарственных препаратов обладающих выраженными антиоксидантными свойствами [86, 87].

Витамины группы А. Общая характеристика

Витамины (от лат. Vita - жизнь) - особые органические вещества, которые, не являясь источником энергии или строительным материалом для организма, тем не менее, необходимы (в минимальных количествах) для его нормальной жизнедеятельности (и даже для самого существования). Они участвуют в обмене веществ, являются биологическими ускорителями химических реакций, протекающих в клетке, повышают устойчивость к инфекционным заболеваниям, снижают отрицательное влияние различных профессиональных вредностей и т.п.

Витамин А был открыт Н. Друммондом в 1916 году. Этому открытию предшествовали наблюдения о наличии жирорастворимого фактора в пище, необходимого для нормального развития сельскохозяйственных животных. В дальнейшем было установлено, что имеется три витамина группы А: ретинол, или витамин А1, неоретинол – стереоизомер А1 и А2. Этот витамин необходим не только животным, но и человеку, и при его дефиците у человека появляются заболевания глаз – ксерофтальмия и гемеролапия. Витамины группы А содержатся только в животных продуктах, таких как печень, рыбий жир, сливочное масло и др. В растительной пище содержатся каротиноиды, способные предупреждать А – авитаминоз. При поступлении в организм человека или животных они под влиянием фермента каротиназы превращаются

в витамин А1. Ретинол представляет собой непредельный одноатомный спирт, состоящий из β – иононового кольца, а также боковой цепи, содержащей два остатка изопрена и первичную спиртовую группу [88].

В крови витамин А связывается со специфическим ретинол – связывающим белком, а затем депонируется в печени. Благодаря этому концентрация витамина А в сыворотке крови более или менее постоянна даже при некотором дефиците этого витамина в пище [89].

Витамин А в организме осуществляет разнообразные функции. Вскоре после открытия была установлена его необходимость для нормального роста, а также для процесса сперматогенеза. В дальнейшем было показано, что витамин А необходим для нормального эмбрионального развития, а его окислительная форма – ретиноевая кислота – контролирует ростовые процессы. Биохимическая основа действия витамина А чаще всего связана с влиянием на проницаемость клеточных мембран. С помощью радиоизотопной техники было установлено также, что витамин А сорбируется на мембранах эндоплазматического ретикулума, влияя на созревание и транспорт секреторных белков [89].

Недостаток витамина А приводит к замедлению роста и, в частности, нарушению процесса костеобразования. Общим нарушением, возникающим при недостатке витамина А, является кератинизации кожи, слизистых оболочек и эпителиальных клеток. При гиповитаминозе А отмечены повреждения репродуктивной системы и органов дыхания. Одним из специфических признаков недостатка витамина А является нарушение процесса зрения, в частности снижение способности глаз к темновой адаптации. Авитаминоз приводит к возникновению ксерофтальмии и разрушению роговицы (кератомилия). Последний процесс необратим и характеризуется полной потерей зрения. Гипервитаминоз А приводит к воспалению глаз и нарушению волосяного покрова, потере аппетита и полному истощению организма.

В качестве лекарственных препаратов используют как природные витамины группы А, так и полученные методом химического синтеза. В лечебных целях витамин А используют при инфекционных заболеваниях, ослаблении зрения, нарушениях функции желудочно – кишечного тракта. Витамин А показан в комплексной терапии сердечно – сосудистой заболеваний, а также при воздействии на организм токсических химических веществ. Препарат вводится per os в капсулах [86].

В крови более 90% витамина А представлено ретинолом. Специфическим переносчиком витамина А в крови является так называемый ретинол связывающий белок, осуществляющий свою транспортную функцию в тесном взаимодействии с тироксинсвязывающей преальбуминовой фракцией. Затем было неоднократно подтверждено, что витамин А связывается ретинол связывающим белком с относительно низкой молекулярной массой, который затем вступает в комплекс с белком значительно большей молекулярной массы – тироксинсвязывающим преальбумином и транспортируется в виде сложного

комплекса: ретинол+ретинолсвязывающий белок+тироксинсвязывающий преальбумин.

Связывание витамина А ретинол связывающим белком имеет существенное физиологическое значение, которое заключается не только в солюбилизации нерастворимого в воде ретинола и доставке его из депо (печень) к органам-мишеням, но и в предохранении нестабильной свободной формы молекулы ретинола от химического распада (например, ретинол становится устойчивым к окислительному воздействию алкогольдегидрогеназы печени). Ретинол связывающий белок обладает защитной функцией в случаях поступления в организм высоких доз витамина А, что проявляется в предохранении тканей от токсического, в частности мембранолитического, воздействия витамина. Интоксикация витамином А развивается, когда ретинол в плазме и мембранах находится не в комплексе с ретинол связывающим белком, а в другой форме.

В последнее время витамин А широко применяется для первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Механизм действия этого препарата связан с торможением перекисного окисления липопротеидов низкой плотности, способствующего их проникновению и накоплению в сосудистой стенке. Назначение витамина А делает липопротеиды низкой плотности, полученные из крови больных, менее подверженными окислению.

Антиоксидантная функция витамина А тесно связана с функцией микроэлемента селена. Потребности в витамине А также зависят от содержания в рационе полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Повышение уровня ПНЖК увеличивает потребность в витамине А, и такое влияние обнаружено у многих животных. Таким образом, трудно дать точные рекомендации относительно содержания витамина А. Следует избегать применения в пищу прогорклых жиров, поскольку они оказывают особенно сильное деструктивное влияние на витамин А [89, 90].

На уровне организма витамин А применяется для профилактики онкологических заболеваний и ишемической болезни сердца, при миокардиодистрофии, спазмах периферических сосудов, в спортивной практике (при наращивании мышечной массы), при мышечных дистрофиях, дерматомиозитах, амиотрофическом боковом склерозе, угрозе прерывания беременности, нарушении функции половых желез, при простатите, заболеваниях печени, при некоторых дерматозах, псориазе, в педиатрической практике при гипотрофии. Он предотвращает или устраняет нарушения кровообращения, так как уменьшает свертываемость крови и не дает образовываться тромбам. Кроме того, он защищает важнейшие железы, такие как гипоталамус, зубная железа и кора надпочечников. У витамина А есть еще одно свойство, которое ученые обнаружили в последние годы. Он предотвращает воспалительные процессы в организме, ставшие распространенной болезнью вследствие неправильного питания. Витамин подавляет производство веществ, оказывающих воспалительное действие, таких как лейкотрины и простагландины, которые являются следствием

потребления мяса в большом количестве. Содержащаяся в мясе арахидоновая кислота служит основой для выработки простагландинов и лейкотринов в тканях тела. У тех, кто ест много мяса и одновременно испытывает нехватку витамина А, создается слишком высокая концентрация арахидоновой кислоты, а следовательно, и веществ, вызывающих воспалительные процессы.

Превращению витамина А в его активную форму способствует цинк, поэтому дефицит цинка приводит к нарушению усвоения витамина А [90].

Свойства витамина Е

Витамин Е улучшает циркуляцию крови, необходим для регенерации тканей, полезен при предменструальном синдроме и лечении фиброзных заболеваний груди. Он обеспечивает нормальную свертываемость крови и заживление; снижает возможность образования шрамов от некоторых ран; снижает кровяное давление; способствует предупреждению катаракт; улучшает спортивные достижения; снимает судороги ног; поддерживает здоровье нервов и мышц; укрепляя стенки капилляров; предотвращает анемию.

В качестве антиоксиданта витамин Е защищает клетки от повреждения, замедляя окисление липидов (жиров) и формирование свободных радикалов.

Он защищает другие растворимые жирами витамины от разрушения кислородом, способствует усвоению витамина А и защищает его от кислорода. Витамин Е замедляет старение, может предотвращать появление старческой пигментации.

Витамин Е участвует также в формировании коллагеновых и эластичных волокон межклеточного вещества. Токоферол предотвращает повышенную свертываемость крови, благоприятно влияет на периферическое кровообращение, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, образовании гонадотропинов, развитии плаценты [88, 89].

В 1997 году была показана способность витамина Е облегчать болезнь Альцгеймера и диабет, а также улучшать иммунную функцию организма.

Основные функции, которые выполняет в организме витамин Е, можно сформулировать следующим образом:

- защищает клеточные структуры от разрушения свободными радикалами (действует как антиоксидант);
- участвует в биосинтезе гема;
- препятствует тромбообразованию;
- участвует в синтезе гормонов;
- поддерживает иммунитет;
- обладает антиканцерогенным эффектом;
- обеспечивает нормальное функционирование мускулатуры [90].

Витамин Е учёные называют альфатокоферолом. На молекулярном уровне токоферолы (82-83% - а-токоферол, 10% - в и g-токоферолы) являются основными мембранными антиоксидантами, стабилизирующими липидный бислой мембран, что обеспечивает оптимальные условия функционирования мембранных рецепторов, систем мембранного транспорта и мембранных

ферментных структур. Последние включают цепи переноса электронов, определяющих энергообеспеченность клетки и синтез АТФ, и ферменты монооксигеназной системы, обеспечивающие, с одной стороны, биосинтез важнейших эндогенных соединений (кортикоидных и половых гормонов, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов группы А, D и т.д.), биотрансформацию холестерина в желчные кислоты, а с другой стороны, детоксикацию ксенобиотиков. Не менее важное значение имеют токоферолы в защите от окисления SH-групп белков, в том числе, белков дыхательных и транспортных мембранных систем. Исключительно важна функция токоферолов как регулятора биосинтеза РНК, а, следовательно, и белков вообще, а также синтеза ядра гема для гемсодержащих белков. Значимость этого эффекта трудно переоценить, поскольку с гемом связано не только обеспечение организма кислородом, но и проявление важнейших биохимических функций (через цитохром P-450-зависимую систему), в том числе биотрансформацию холестерина. С изложенным выше связано регулирующее влияние токоферолов на метаболизм белков, жиров, углеводов, гормонов, жирорастворимых витаминов, в том числе, А и D, в силу этого они оказывают выраженный эффект на деятельность различных систем организма: поддерживают функции сердечно-сосудистой системы, эндокринных желез (в т.ч. половых), мышечной ткани, кроветворения и др. Помимо этого, витамин E участвует в биохимическом обмене нитритов в желудке [88].

Это вещество, пожалуй, самый сильный из всех известных антиоксидантов. Оно предотвращает разрушение клеток в ходе окислительных процессов и тем самым защищает от рака. Витамин E выполняет в организме важную защитную функцию, борясь со свободными радикалами и предохраняя от них жирные кислоты, особенно ненасыщенные. Ненасыщенные жирные кислоты очень важны (например, для клеточных мембран), но, к сожалению, нестойки. Они подвергаются воздействию свободных радикалов, разрушаются, и это разрушение разрастается как снежный ком или цепная реакция. Молекула витамина E перехватывает молекулу свободного радикала и, отдавая ей один электрон или ион, превращает ее в нейтральное безвредное вещество, которое может быть выведено с мочой. Особой опасности подвергаются эритроциты. Защищая оболочки красных кровяных телец, переносящих кислород к сердцу и другим органам, витамин E тем самым способствует дыханию клеток во всем теле. Люди, ведущие активный и спортивный образ жизни, должны обращать особое внимание на пополнение запасов витамина E, поскольку их организм особенно активно пополняется кислородом, который может служить источником свободных радикалов и перекисей [89].

В последнее время витамин E широко применяется для первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Механизм действия этого препарата связан с торможением перекисного окисления липопротеидов низкой плотности, способствующего их проникновению и накоплению в сосудистой стенке. Назначение витамина E делает липопротеиды низкой плотности, полученные из крови больных, менее подверженными окислению.

Токоферол ацетат входит в состав комбинированных (поливитаминных) препаратов: Аевит, Ундевит, современного французского поливитаминного препарата Алвитил и других комплексов.

Фармакологические действие препарата «Аевит»

Фармакологические свойства препарата «Аевит» определяются наличием в нем витаминов А и Е. Препарат восстанавливает нарушенное капиллярное кровообращение, нормализует капиллярную и тканевую проницаемость, повышает устойчивость тканей к гипоксии, благоприятно влияет на нарушенный липидный обмен.

Препарат «Аевит» состоит из раствора ретинола пальмитата и альфа-токоферола ацетата.

«Аевит» участвует во многих важнейших физиологических функциях, из которых одной из самых важных является регулирование клеточных мембран, что существенно для целостности эпителиальных тканей и нормального роста клеток эпителия, он также вовлечен в процесс роста костей и зубов. Многообразные физиологические функции «Аевита» связаны с его участием в фоторецепции и необходимостью препарата для роста, репродукции, клеточной пролиферации, дифференцировки, для поддержания адекватного иммунологического и гематологического статуса организма, «Аевит» также стимулируют мышечную деятельность и функцию половых желез, способствуют к накоплению во внутренних органах всех жирорастворимых витаминов, особенно ретинола.

Недостаточность препарата «Аевит» проявляется бледностью и сухостью кожных покровов, шелушений, образование угрей, ломкость ногтей. Основной признак недостаточности – светобоязнь [88].

На молекулярном уровне токоферолы, входящие в состав препарата «Аевит» являются основными мембранными антиоксидантами, стабилизирующими липидный бислой мембран, что обеспечивает оптимальные условия функционирования мембранных рецепторов, систем мембранного транспорта и мембранных ферментных структур. Последние включают цепи переноса электронов, определяющих энергообеспеченность клетки и синтез АТФ, и ферменты монооксигеназной системы, обеспечивающие, с одной стороны, биосинтез важнейших эндогенных соединений, биотрансформацию холестерина в желчные кислоты и т.д., а с другой стороны, детоксикацию ксенобиотиков. Исключительно важна функция токоферолов как регулятора биосинтеза РНК, а, следовательно, и белков вообще, а также синтеза ядра гема для гемсодержащих белков. Значимость этого эффекта трудно переоценить, поскольку с гемом связано не только обеспечение организма кислородом, но и проявление важнейших биохимических функций, в том числе биотрансформацию холестерина. С изложенным выше связано регулирующее влияние токоферолов на метаболизм белков, жиров, углеводов, гормонов, жирорастворимых витаминов, в том числе, А и D, в силу этого они оказывают выраженный эффект на деятельность различных систем организма:

поддерживают функции сердечно-сосудистой системы, эндокринных желез, мышечной ткани, кроветворения и др. Помимо этого, витамин Е участвует в биохимическом обмене нитритов в желудке.

«Аевит» выполняет в организме важную защитную функцию, борясь со свободными радикалами и предохраняя от них жирные кислоты, особенно ненасыщенные. Молекула препарат «Аевит» перехватывает молекулу свободного радикала и, отдавая ей один электрон или ион, превращает ее в нейтральное безвредное вещество, которое может быть выведено с мочой. Особой опасности подвергаются эритроциты.

Препарат «Аевит» предотвращает воспалительные процессы в организме, ставшие распространенной болезнью вследствие неправильного питания, подавляет производство веществ, оказывающих воспалительное действие, таких как лейкотрины и простагландины, которые являются следствием потребления мяса в большом количестве. Содержащаяся в мясе арахидоновая кислота служит основой для выработки простагландинов и лейкотринов в тканях тела [90].

Защитные свойства витамина С

Витамин С обладает некоторыми защитными свойствами в отношении свинца, сероуглерода, анилина, нитрозамина и др.

Витамин С является водорастворимым витамином. Впервые выделен в 1923-1927 гг. Зильва (S.S. Zilva) из лимонного сока.

Витамин С - мощный антиоксидант. Он играет важную роль в регуляции окислительно-восстановительных процессов, участвует в синтезе коллагена и проколлагена, обмене фолиевой кислоты и железа, а также синтезе стероидных гормонов и катехоламинов. Аскорбиновая кислота также регулирует свертываемость крови, нормализует проницаемость капилляров, необходима для кроветворения, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие.

Витамин С является фактором защиты организма от последствий стресса. Усиливает репаративные процессы, увеличивает устойчивость к инфекциям. Уменьшает эффекты воздействия различных аллергенов. Имеется много теоретических и экспериментальных предпосылок для применения витамина С с целью профилактики раковых заболеваний. Известно, что у онкологических больных из-за истощения его запасов в тканях нередко развиваются симптомы витаминной недостаточности, что требует дополнительного их введения [88-90].

Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций и железо, выводить токсичные медь, свинец и ртуть [88-90].

Важно, что в присутствии адекватного количества витамина С значительно увеличивается устойчивость витаминов В₁, В₂, А, Е, пантотеновой и фолиевой кислот. Витамин С предохраняет холестерин липопротеидов низкой плотности от окисления и, соответственно, стенки сосудов от отложения окисленных форм холестерина.

Способность успешно справляться с эмоциональным и физическим бременем стресса в большей степени зависит от витамина С, чем от какого-либо другого витамина. Надпочечники, которые выделяют гормоны, необходимые, чтобы действовать в стрессовых ситуациях, содержат больше аскорбата, чем любая другая часть тела.

Витамин С помогает выработке этих стрессовых гормонов и защищает организм от токсинов, образующихся в процессе их метаболизма.

Наш организм не может запастись витамином С, поэтому необходимо постоянно получать его дополнительно. Поскольку он водорастворим и подвержен действию температуры, приготовление пищи с термической обработкой его разрушает [88, 91].

Главная функция витамина С- это укрепление иммунной системы . И, в первую очередь, его помощь нужна лейкоцитам, которые расходуют запас витамина С при борьбе с болезнями. Лайнус Поллинг выдвинул гипотезу о том, что от простуды можно навсегда излечиться, принимая высокие дозы витамина С (1-5г. в сутки в течение 1-2 дней). Результаты исследований показали, что витамин С значительно облегчает симптомы простуды. Это действие обусловлено способностью витамина С мобилизовать иммунную систему организма.

В последнее время многие авторы считают, что действие аскорбиновой кислоты на организм в значительной степени обусловлено ее влиянием на процессы перекисного окисления мембранных липидов.

Известно, что в определенных концентрациях витамин С способен выступать как антиоксидант наряду с витаминами А и Е и тем самым может оказывать нормализующее влияние на процессы перекисного окисления липидов [92].

Полагают, что аскорбиновая кислота участвует не только в связывании свободных радикалов и разрушении перекисей, но и в прямом ингибировании процесса аутоокисления [93].

В нашей психической сфере витамин С стимулирует выработку гормонов, нейропептидов и прежде всего нейротрансмиттеров (нервных возбуждающих веществ) с помощью которых передаются все наши ощущения. Подобно тому, как здоровые клетки тела всегда молоды, ощущения при здоровой гормональной структуре практически всегда положительны. Должно считаться нормой, что, просыпаясь утром, человек обязан встречать новый день с радостью, как это происходит у животных. Значительную, а может быть и главную роль в формировании приподнятого настроения человека играет витамин С. Таким образом этот витамин играет исключительно важную роль в эмоциональной сфере человека. Защищая и питая гипоталамус, он способствует выработке половых гормонов, гормонов стресса, роста и т.д. В нервных клетках накапливаются витамин С и аминокислота фенилаланин, чтобы в случае необходимости немедленно начать производство норадреналина- вещества, обеспечивающего нам бодрость и жизнерадостность. Дофамин является промежуточным продуктом в ходе синтеза норадреналина, он также зависит от

присутствия витамина С. Допамин важен для многочисленных функций мозга, прежде всего для управления мышечными нервами, для настроения и половой жизни. Витамин С требуется также для обеспечения функций нервного раздражителя серотонина. Он разлагает аминокислоту триптофан, из которой образуется это вещество, обеспечивающее нам внутреннее расслабление и сон. В последнее время ученые доказали, что и четвертый из нервных раздражителей- ацетилхолин, который улучшает память и концентрацию внимания, тоже находится в зависимости от витамина С[590]

Комитет экспертов ВОЗ ввел понятие о безусловно допустимой суточной дозе витамина С, которая не превышает 2,5 мг/кг веса тела, и условно допустимой суточной дозе витамина С, которая составляет 7,5 мг/кг [88].

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика материала

Исследования проводились на беспородных лабораторных крысах. В опыте участвовали только здоровые животные, которые не отличались по массе и общему состоянию и их потомство, которые делились на группы: опытные и контрольные. В эксперименте использовались крысы разных полов (самцы и

самки), двух возрастных групп: половозрелые - трехмесячные и неполовозрелые - одномесячные - потомство крыс, подвергшихся свинцовой индукции в период беременности и лактации.

Поведенческие исследования установили, что крысы могут успешно использоваться как модели для изучения свинцовой интоксикации, что, безусловно, облегчает изучение физиологических механизмов, нарушаемых свинцом [15].

В постановке эксперимента большое внимание уделялось полноценности пищевого рациона и тщательности ухода за животными, так как каждый из этих факторов сам по себе может оказать негативное влияние на состояние животных и чистоту эксперимента. Содержание и сбалансированность кормления животных осуществлялось в соответствии с рекомендациями [39].

Для получения потомства учитывались особенности биологии крыс. Для спаривания крыс наиболее оптимальным является время после захода солнца (20-23 часа). Самок подсаживали к одной и той же группе самцов в соотношении 3:1. Первый день беременности устанавливался на основании обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке. Мазок брали из влагалища крысы ватным тампоном, перенося его содержимое на стекло с физиологическим раствором (0,9% NaCl). Нативный препарат рассматривался под микроскопом. В случае возникновения сомнений в наличии беременности после спаривания (при обнаружении в мазке единичных сперматозоидов) вагинальные мазки просматривали в течение первых 10-12 дней после спаривания. Появление в мазке на 10-12 день эритроцитов все сомнения по поводу беременности снимают [23].

Изучение двигательной активности крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) используется для изучения исследовательской двигательной активности крыс [156]. Он состоит из двух открытых и двух закрытых рукавов, расположенных крестообразно на вертикальной подставке (рисунки 1).

Животных помещали на 5 минут в центр ПКЛ и определяли:

- Общую двигательную активность по:
 - а) времени пребывания в открытых рукавах;
 - б) числу свешиваний с открытых рукавов;
 - в) времени движения по лабиринту;
 - г) числу заходов в рукава.
- Активно-исследовательское поведение оценивали по числу вертикальных стоек;
- Активно-исследовательское смещенное поведение определяли по числу реакций груминга;
- Пассивно-исследовательское поведение определяли по частоте принюхивания.

Каждый из показателей, полученных у подопытных крыс, выражали в процентах.



Рисунок 1– Приподнятый крестообразный лабиринт

Выработка навыка ориентирования животных в пространстве

В последнее десятилетие для выработки навыка ориентирования в пространстве большую популярность приобрел лабиринт, предложенный Ричардом Моррисом.

Водный лабиринт Морриса (ВЛМ) – это круглый бассейн диаметром 2,5м. с высокими стенками и единственной небольшой площадкой для отдыха животного (рисунок 4). ВЛМ заполняется теплой водой (уровень воды чуть выше площадки) и замутняется добавлением молока. В мутной воде площадки не видно. ВЛМ находился в комнате, на стенах, которых были легко узнаваемые ориентиры: часы, плакаты, планшеты, полки с оборудованием, цветы [92].

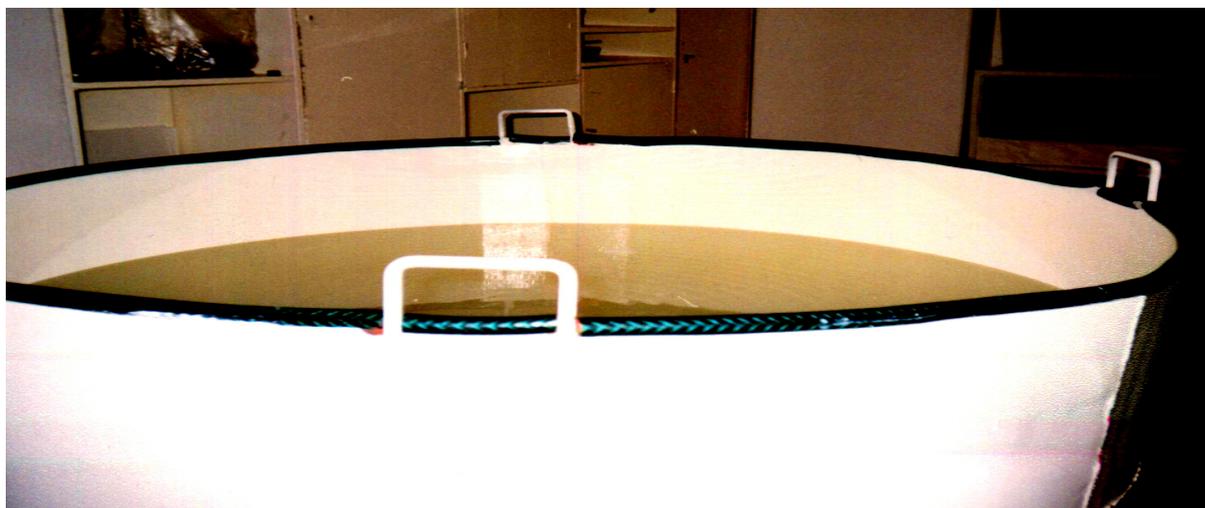




Рисунок 2 – А – водный лабиринт Морриса (ВЛМ)
Б – рабочий момент

Помещенная в бассейн крыса начинала беспорядочно плавать, пока более или менее случайно не натыкалась на площадку для отдыха и не взбиралась на нее. Прослеживали путь и по секундомеру определяли время, за которое крыса найдет площадку. Если же крыса в течение 3-х минут не находила площадку, ее специально усаживали на нее и давали одну минуту осмотреться. После нескольких тренировок здоровая крыса начинает быстро направляться к площадке по прямой траектории (за 7-8 секунд).

Изменение начальной точки плавания почти не влияет на способность крысы находить спасительную площадку. Вместе с тем при изменении относительного положения настенных ориентиров крыса теряет дорогу и плывет к той области бассейна, где находилась бы площадка относительно ориентира, если бы он оставался на прежнем месте. Следовательно, животное определяет свое местоположение в пространстве, используя в качестве ориентиров окружающие объекты. Такой план эксперимента позволяет легко оценивать действие различных веществ, повреждений или иных манипуляций по изменению быстроты, с которой крыса находит скрытую площадку. Известно, что утрата способности обучаться задачам на пространственную ориентацию является следствием повреждения гиппокампа и других структур мозга у этих животных.

ВЛМ имеет ряд преимуществ при анализе обучения пространственному ориентированию, так как помещенное в бассейн животное ничем не ограничено в выборе пути, нет возможности ему пометить свой путь, а потому искать более надежные варианты поиска площадки для отдыха [93].

Оценка состояния постнатального развития крыс

При оценке состояния постнатального развития потомства крыс, подвергшихся в период беременности хронической свинцовой интоксикации, учитывались интегральные и специфические показатели [94].

Интегральные показатели:

- а) динамика увеличения массы тела;
- б) двигательная активность в приподнятом крестообразном лабиринте;
- в) пространственное ориентирование в водном лабиринте Морриса.

Специфические показатели:

- а) день открытия глаз;
- б) день отлипания ушной раковины;
- в) день появления шерстного покрова.

Параллельно проводилась оценка состояния постнатального развития потомства интактных крыс. У потомства крыс, подвергшихся в период беременности экспозиции свинцом, по достижении ими месячного возраста ежедневно изучалась динамика пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса [92].

Схема хронической свинцовой интоксикации у крыс

Для создания схемы свинцовой хронической интоксикации руководствовались указаниями А.А. Динерман с соавторами [24], показавших, что для оценки воздействия токсиканта необходимо исходить из того количества вещества, которое может поступать в естественных условиях в организм млекопитающего и человека из окружающей среды. До 1977 года выбор дозы осуществлялся в соответствии с предельно допустимыми концентрациями свинца в воде (ПДК - 0,1 мг/л, что соответствует 0,005 мг/кг массы тела). Однако, как показано авторами, такая ежедневная доза вызывает эффект, характерный для острой свинцовой интоксикации. Естественно, эта дозировка не может быть соотнесена с ежедневным естественным поступлением свинца из окружающей среды. Поэтому для создания модели свинцовой интоксикации была принята установленная с 1980 г. ПДК для воды - 0,03 мг/л. [23]. Она и послужила основой для расчета ежедневной экспозиции животным нитрата свинца. В пересчете на вес тела это соответствует 0,0015 мг/кг массы тела [24].

Таким образом, схема хронической свинцовой интоксикации сводилась к следующему: крысам ежедневно *per os* через зонд вводили 0,15% раствор нитрата свинца из расчета 1 мл на 1 кг массы тела (0,0015 мг нитрата свинца на 1 кг массы тела).

Ежедневно изучалось пространственное ориентирование крысят, подвергшихся пренатальной и ранней постнатальной хронической свинцовой интоксикации, а также различным схемам коррекции ее влияния, в водном лабиринте Морриса. Контролем служили интактные животные

соответствующего возраста и пола. Все исследования проводились в одно и то же время суток.

Схема коррекции свинец-индуцированных нарушений пространственного ориентирования препаратом кальция и эргокальциферолом, витаминами С, А, Е, препаратом «АЕвит»

Расчет дозы корректоров проводился исходя из рекомендаций по суточным нормам витаминов и минеральных веществ для крыс.

Первой группе животных после обучения в ВЛМ в течение 14 месяцев с пищей вводили витамин С (аскорбиновая кислота) в дозе 25 мг/кг.

Вторая группа животных получала ежедневно в качестве корректора витамин А в дозе 0,05 мг/кг массы тела.

Третья группа животных получала ежедневно витамин Е в дозе 0,05 мг/кг массы тела.

Четвертой группе животных ежедневно вводили препарат «АЕвит» дозе 0,1 г/кг массы тела.

Пятая группа в качестве корректора получала препарат кальция и витамин D₂, с расчетом суточной дозы 20,25 мг/кг массы тела.

Шестая группа- это группа животных, родители которых получали корректор – кальций + витамин D₂, с расчетом суточной дозы 20,25 мг/кг массы тела, с момента беременности.

Седьмая группа- это группа животных, родители которых кальций + витамин D₂, с расчетом суточной дозы 20,25 мг/кг массы тела, начиная за месяц до беременности, в период беременности и в период лактации

Методы статистической обработки материала

Полученные в ходе исследования данные были обработаны методом вариационной статистики с вычислением основных параметров вариационного ряда: средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибка средней арифметической (m).

1. Средняя арифметическая – M

$$M = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_{10}}{n} = \frac{\Sigma X}{n}, \text{ где}$$

X₁, X₂, X₃ - значение отдельных вариантов;

Σ – символ суммы

n – общее число вариантов

2. Среднее квадратичное отклонение σ (сигма)

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\Sigma(X - M)^2}{n - 1}}, \text{ где}$$

в числителе - сумма квадратов отклонений отдельных вариантов от средней арифметической; в знаменателе - число степеней свободы, равное числу на-

блюдений без одного.

3. Ошибка средней арифметической – m

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

4. Достоверность различий по критерию t-Стьюдента

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Достоверность считается доказанной при 95%-ном уровне значимости. Это свидетельствует о том, что различия средних величин достоверны в тех случаях, когда вероятность ошибочных заключений не превышала 5% ($P < 0,05$) [93].

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Постановка эксперимента

Индивидуально-приспособительное поведение животного позволяет ему выживать, преодолевая трудности и опасности повседневного существования. В основе его лежат процессы научения. На обучении основано формирование навыков отыскивания пищи, избегания опасных и отыскивания спасительных участков местности и т.п. В лабораторных условиях на основе модели эксперимента можно наблюдать динамику формирования навыков и их

устойчивость при действии различного рода агентов, в том числе и токсикантов. Наиболее популярным направлением в анализе поведения животных на моделях эксперимента является изучение способности к научению пространственным навыкам и двигательной исследовательской активности животных [95].

Свинец оказывает нейротоксическое воздействие, включающее, наряду с морфологическими, нейрофизиологические и поведенческие эффекты. Экспериментальные животные, как и люди, при этом страдают от дефицита научения. У них ухудшается пространственное ориентирование, память, изменяется характер двигательной активности [96-98]. Выяснение возможных способов и механизмов коррекции свинец-индуцированных нарушений высших психических функций (память, пространственное ориентирование и др.) в условиях повсеместного распространения этого токсиканта необычайно важно.

В своем исследовании мы на протяжении всего эксперимента вводили животным токсикант в количествах, приближающихся к тем, которые могут поступать в организм из окружающей среды. Параллельно с токсикантом животным вводили корректоры: кальций и эргокальциферол, витамины А, Е, С, препарат «АЕвит» в дозах, являющимися дневной нормой данных веществ.

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах (n=90), разделенных на 9 групп: с первой по пятую группы (по 10 животных) – самцы и самки одномесячного возраста; шестая и седьмая (по 10 крысят) - по 5 самцов и 5 самок – введение корректора и токсиканта в эмбриональном и раннем постнатальном периоде. Восьмая группа – контрольная (10 особей: 5 самцов и 5 самок) – введение токсиканта без корректора. Девятая группа – контрольная (10 крысят: 5 самцов и 5 самок) – введение только токсиканта в эмбриональном и раннем постнатальном периоде.

Программа эксперимента сводилась к следующему.

1. Определение *индивидуальной исследовательской активности* в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) у всех групп животных. Наблюдая за поведением животных, фиксировали особенности их активности. С этой целью определяли общую двигательную активность, показателем которой служили время пребывания в открытых рукавах, количество свешиваний с открытых рукавов, время движения и количество заходов в закрытые рукава.

2. Наряду с этим определяли активно-исследовательское поведение по числу вертикальных стоек и реакций груминга. Пассивно-исследовательское поведение оценивали по частоте приноживания.

3. Обучение животных всех групп навыку *пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса* (ВЛМ). Критерием обученности явилось нахождение площадки по прямой траектории за 7 секунд.

4. Ежедневное введение всем животным *per os* через зонд *водного раствора нитрата свинца* из расчета 0,0015 мг/кг массы тела.

5. Ежедневное введение корректоров кальция и эргокальциферола, витаминов А, Е, С, препарата «АЕвит» в дозах составляющих дневную норму для животных.

6. Ежедневное изучение времени пространственного ориентирования животных (самцы и самки) на фоне воздействия свинца. Длительность этого этапа работы определялась способностью животных находить площадку для отдыха, как только эта способность стабильно утрачивалась, стабильно сохранялась – опыт прекращался. Наш эксперимент длился 14 месяцев.

Двигательная исследовательская активность крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ)

Двигательная исследовательская активность *одномесечных самцов* имеет индивидуальные особенности. Шесть особей (21%) показали наиболее длительное время пребывания в открытых рукавах (80-85 сек.), большое количество свешиваний с открытых рукавов (18 - 26) и высокую исследовательскую активность. Менее длительным было пребывание в открытых рукавах у десяти крыс (66 - 75 сек.) – (33%). Количество свешиваний с открытых рукавов у них было меньше (8-15), а количество вертикальных стоек достаточно высокое (20-26). Самая многочисленная группа – это животные, двигательная активность которых оказалась минимальна (46%). Время пребывания в открытых рукавах у них варьировалось от 28 до 39 секунд, количество свешиваний с открытых рукавов – от 0 до 7, частая реакция принюхивания.

Двигательная исследовательская активность *одномесечных крыс-самок* более выражена. У 7 животных (25%) наблюдались длительное время пребывания в открытых рукавах (82 - 89 сек.), большое количество свешиваний с открытых рукавов (18) и количество вертикальных стоек (25 - 27), характеризующих активно-исследовательское поведение. У 40% животных время пребывания в открытых рукавах составило от 54 до 72 сек., количество свешиваний с открытых рукавов – от 5 до 11, и вертикальных стоек – от 19 до 24. Остальные крысы (35%) большую часть времени проводили в закрытых рукавах, количество вертикальных стоек у них составило от 5 до 13, была резко выраженная частота принюхивания.

Активное исследовательское поведение у *свинец-индуцированного потомства* имеет иную картину. Время пребывания у *самцов* в открытых рукавах у 20% животных составило 76 - 92 сек. При этом число свешиваний с открытых рукавов – от 9 до 16, а число активно-исследовательских вертикальных стоек – от 18 до 32. Меньше времени (65 - 68 сек.) провели в открытых рукавах среднеактивные животные (27%), но с достаточным числом вертикальных исследовательских стоек (15 - 16). И 53% животных вели себя в лабиринте пассивно: время пребывания в открытых рукавах – 23 - 32 сек., число вертикальных исследовательских стоек – от 3 до 8 при отсутствии свешивания с открытых рукавов.

Самки данной группы в ПКЛ вели себя аналогично самцам. 20% из них показали более длительное время пребывания в открытых рукавах (82 - 96 сек.), а три особи (20%) показали среднюю активность, они находились в открытых

рукавах 65, 75 и 76 сек. Число вертикальных стоек – 10 - 21. Остальные крысы (60%) в открытых рукавах не появлялись

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об индивидуальных и половых особенностях поведения животных в ПКЛ, разной степени их активности. На основании проведенного анализа мы выделили три типа двигательной исследовательской активности крыс: высокоактивные, среднеактивные и низкоактивные (пассивные).

Индивидуальная двигательная исследовательская активность у интактных одномесячных и потомства свинец-индуцированных крыс представлена в таблице 1. Очевидно, что у интактных одномесячных крысят процент животных, характеризующихся высокой общей двигательной активностью, по сравнению с потомством свинец-индуцированных крыс, более высок. Между тем, в своей возрастной категории интегральная двигательная активность самок более высокая. Низкие показатели активности у потомства свинец-индуцированных самок могут говорить о повреждающем воздействии свинца на мозговые структуры.

Таблица 1 – Индивидуальная двигательная исследовательская активность животных в приподнятом крестообразном лабиринте (%)

Степень двигательной активности	Одномесячные крысы				Потомство свинец-индуцированных крыс			
	Самцы		Самки		Самцы		Самки	
	%	Кол-во особей	%	Кол-во особей	%	Кол-во особей	%	Кол-во особей
Высокоактивные	21	6	25	7	20	3	20	3
Среднеактивные	33	10	40	12	27	4	20	3
Пассивные	46	14	35	11	53	8	60	9
		n=30		n=30		n=15		n=15

Обучение навыку пространственного ориентирования крыс в водном лабиринте Морриса (ВЛМ)

Исследования по выработке навыков пространственного ориентирования проводились на крысах, у которых предварительно была определена индивидуальная двигательная активность. У крыс всех девяти групп изучалось время формирования навыка пространственного ориентирования. Для определения пространственной ориентации мы использовали водный лабиринт Морриса (ВЛМ).

Мы изучали пространственную ориентацию у всех экспериментальных групп животных.

3.1.1 Обучение навыку пространственного ориентирования экспериментальной группы №1

Экспериментальную группу животных №1 составили лабораторные белые крысы, самцы и самки (n=10). Их ежедневно помещали в ВЛМ и наблюдали за временем затраченным на поиск спасительной площадки. Динамика времени формирования рефлекса пространственного ориентирования представлена в таблице 2

Таблица 2. Формирование навыка пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы №1

Пол животных	№ п/п крыс	Ежедневный показатель времени нахождения площадки в сек.						
		1	2	3	4	5	6	7
♂	1	76	55	46	28	19	10	7
	2	82	76	56	31	21	18	9
	3	92	85	37	36	18	9	7
	4	65	59	42	35	25	15	7
	5	62	80	42	36	20	8	5
♀	1	108	89	79	26	17	9	7
	2	98	76	34	41	23	13	8
	3	71	55	41	30	19	12	7
	4	104	60	44	34	23	18	7
	5	59	47	45	37	18	9	5
t		0,04	0,28	0,05	0,18	0,24	0,29	0,11
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Как видно из таблицы в первый день обучения самцы затрачивали от 62 до 92 секунд на нахождение площадки, двое из них (№5 и 4) затратили наименьшее количество времени: 62 и 65 секунд. У самок же интервал затраченного времени составил от 59 до 108 секунд. Самка №5 затратила наименьшее количество времени: 59 секунд. Все животные испытали стресс, попав в нежелательную для них среду (крысы не любят воду), в результате чего долго и беспорядочно плавали, прижимались к борту лабиринта и только случайно натываясь на площадку для отдыха, взбирались, где долго принохивались и осматривались.

Во второй день обучения крысы потратили меньше времени на нахождение площадки. У самцов время колеблется от 55 до 80 секунд. Время

затраченное самцами в среднем составило 67 секунд. У самок же затраченное время колеблется от 47 до 89 секунд. Самкам потребовалось больше времени на поиск площадки для отдыха. Только самка №5, как и в первый день обучения затратила наименьшее время: 47 секунд.

На третий день обучения животные чувствовали себя уже более уверенно. Не так хаотично плавали по лабиринту, искали площадку приблизительно в нужном районе. Самцы затратили от 42 до 56 секунд. Двое из них (№4 и 5) затратили наименьшее количество времени: 42 секунды. Затраченное время на нахождение площадки самцами в процентном отношении составило: 40% самцов искали дольше площадку, их время составило 46 и 56 секунд (№1,2), остальные 60 % затратили наименьшее время- от 37 до 42 секунд (№3,4,5). У самок время варьировало в пределах от 34 до 79 секунд. Самка № 1 затратила наибольшее количество времени: 79 секунд. В процентном отношении затраченное время самками составило: 90% самок потребовалось меньше времени- от 34 до 45 секунд (№2,3,4,5), а 10% потребовалось больше времени- 79 секунд (№1).

В четвертый день обучения на нахождение площадки самцы затратили: от 28 до 36 секунд. Среднее время нахождения площадки составило: 32 секунды. Самец №1 затратил меньше всех время на нахождение: 28 секунд. Все самцы уже активно плыли к площадке и быстро взбирались на нее. У самок же время для нахождения площадки колебалось от 41 до 26 секунд. Среднее время нахождения площадки составило: 33 секунды. Самка №1 затратила наименьшее время: 26 секунд.

На пятый день обучения животные целеустремленно следовали к площадке для отдыха и затрачивая на это уже достаточно меньшее количество времени, чем в предыдущие дни. Более подробно ситуация складывалась так: среднее время затраченное самцами и самками составило 20 секунд. Для нахождения площадки самцы затратили от 18 до 25 секунд, где №3 затратил наименьшее количество времени: 18 секунд. 80% самцов (№1,2,3,5) нашли площадку за короткое время- от 18 до 21 секунд. Самец №4 нашел площадку только за 25 секунд. У самок же время составляло от 17 до 23 секунд. Самка № 1 затратила всего 17 секунд на нахождение площадки для отдыха.

На шестой день у самцов время нахождения площадки варьировало от 8 до 18 секунд. Среднее время затраченное самцами составило 12 секунд. Самцы № 5 и 3 площадку для отдыха нашли почти в пределах нормы: 8 и 9 секунд. У самок амплитуда затраченного времени колеблется в пределах от 9 до 18 секунд. Наименьшее время -9 секунд, затратили самки № 1 и 5.

На седьмой день обучения практически все животные, и самцы и самки, достигали площадку для отдыха за время, которое считается нормой для обучения. Среднее время нахождения площадки составило у самцов – $7 \pm 2,9$ секунд, у самцов- $7 \pm 2,4$ секунд. Крысы, как только попадали в лабиринт с водой, то сразу активно направлялись к площадке для спасения.

Половые различия во времени нахождения площадки для отдыха являются недостоверными, так как показатель $p > 0,05$

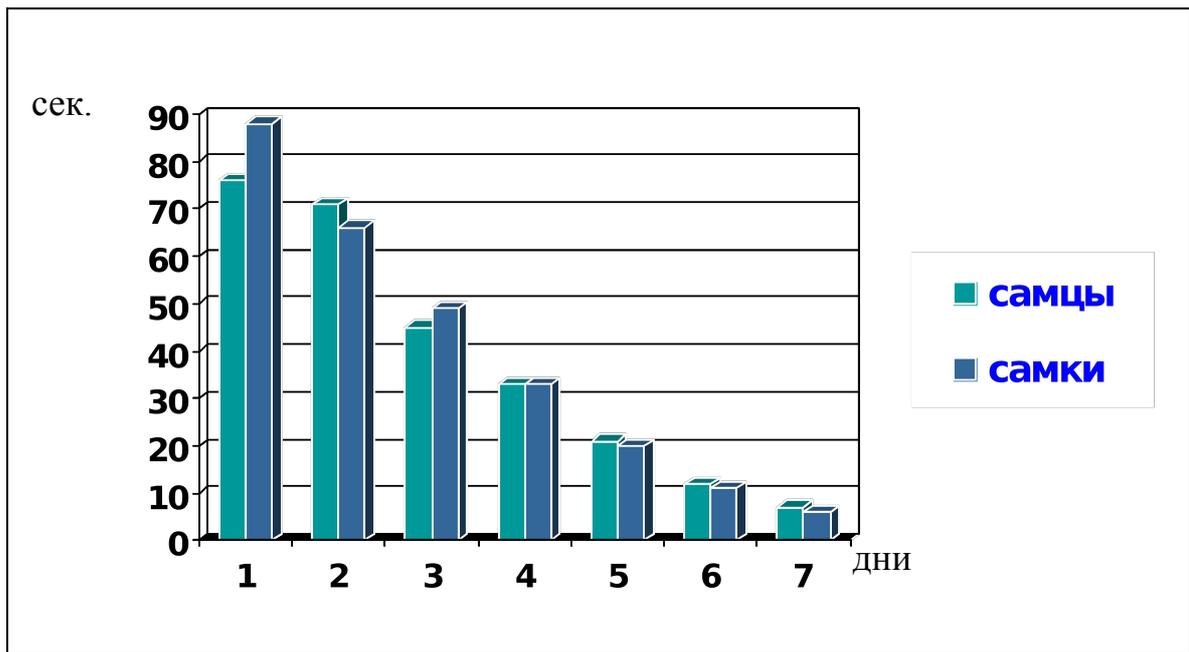


Рисунок 3 - Динамика формирования навыка пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы № 1

3.1.2 Обучение навыку пространственного ориентирования животных экспериментальной группы № 2

Экспериментальную группу животных №2 составили лабораторные белые крысы, самцы и самки (n=10). Их ежедневно помещали в ВЛМ и наблюдали за временем затраченным на поиск спасительной площадки. Динамика времени формирования рефлекса пространственного ориентирования представлена в таблице 3.

Таблица 3. Формирование навыка пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы № 2

Пол животных	№ п/п крыс	Ежедневный показатель времени нахождения площадки в сек.						
		1	2	3	4	5	6	7
♂	1	96	87	50	35	23	15	8
	2	102	88	61	42	30	16	7
	3	65	54	44	32	21	10	7
	4	77	68	51	36	24	12	7

	5	80	67	49	31	25	13	6
♀	1	112	86	65	47	29	15	6
	2	54	49	37	28	14	8	6
	3	89	70	63	43	30	12	7
	4	49	40	33	21	16	10	5
	5	106	74	55	37	19	11	6
t		0,08	0,009	0,01	0,09	0,02	0,07	0,01
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Как видно из таблицы № 3 в первый день обучения самцы затрачивали на нахождения спасительной площадки для отдыха от 65 до 102 секунд. Двое из них затратили наименьшее количество времени: 65 и 77 секунд соответственно. У самок время потраченное на нахождение площадки для отдыха находится в интервале от 49 до 112 секунд. Двое из них (№2, №4) на поиск затратили наименьшее время – 54 и 49 секунд соответственно. Попав в стрессовую ситуацию (крысы не любят воду), крысята хаотично плавали, не отрываясь от борта лабиринта, а когда случайно находили площадку, то долго осматривались и принимались.

Во второй и третий день обучения время затраченное на нахождение площадки сократилось. У самцов оно варьировало от 88 до 44 секунд. Самки же затрачивали на нахождение площадки от 86 до 33 секунд.

На четвертый и пятый день обучения пространственному ориентированию, время которое животные потратили на поиск площадки для, сократилось еще больше. Так, самцы потратили в среднем от 47 до 21 секунд. Самки же затратили времени меньше, в среднем оно составило у них от 47 до 14 секунд. Поведение животных в лабиринте утратило хаотичный и случайный характер. Животные сразу же направлялись по направлению к тому месту, где ориентировочно находилась площадка, и плавали вокруг нее.

На шестой день эксперимента время, которое потратили животные на нахождение площадки для отдыха, продолжало сокращаться. Самцы находили площадку в пределах от 16 до 10 сек. Самки же показали лучшие результаты, чем самцы. Они искали площадку от 15 до 8 секунд.

На седьмой день эксперимента все животные, и самцы и самки, стабильно находили площадку для отдыха. Как только они попадали в лабиринт, то сразу же направлялись по направлению к площадке, по прямой траектории за время, которое определяется как норма – 7 секунд.

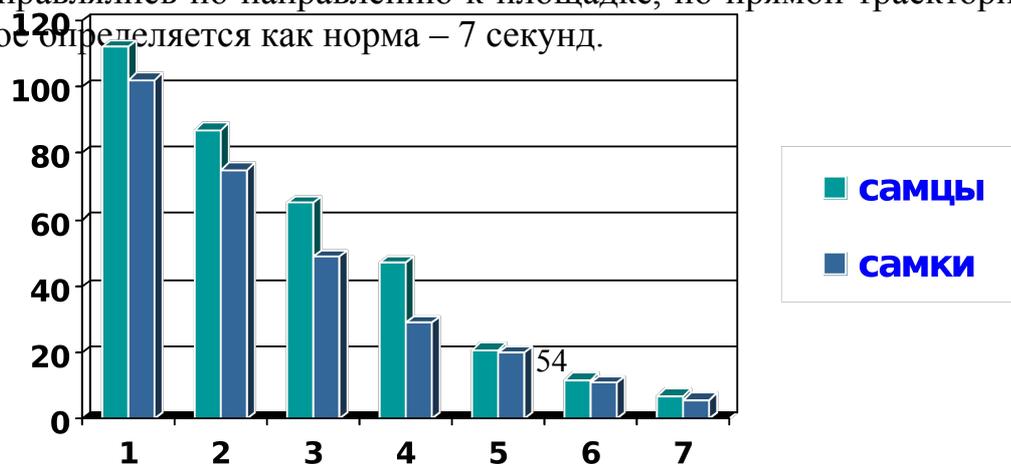


Рисунок 4 - Динамика формирования навыка пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы № 2

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод что у всех животных сформирован навык пространственного ориентирования. Половых различий во времени формирования навыка не выявлено.

3.1.3 Обучение навыку пространственного ориентирования экспериментальной группы № 3

Экспериментальную группу животных №3 состояла из лабораторных белых крыс, самцы и самки (n=10). Эксперимент проводился ежедневно, в одно и то же время суток. Животных помещали в ВЛМ и наблюдали за временем затраченным на поиск спасительной площадки. Динамика времени формирования рефлекса пространственного ориентирования представлена в таблице 4.

Таблица 4. Пространственное ориентирование в ВЛМ экспериментальной группы № 3

Пол животных	№ п/п крыс	Ежедневный показатель времени нахождения площадки в сек.						
		1	2	3	4	5	6	7
♂	1	180	97	55	34	20	12	8
	2	66	42	38	23	16	15	7
	3	56	54	37	25	19	13	8
	4	180	87	60	26	18	13	9
	5	66	50	39	20	16	16	6
	1	104	84	49	37	20	17	7

♀	2	55	43	35	19	16	8	6
	3	123	96	59	36	20	15	7
	4	62	54	39	20	12	11	6
	5	85	59	28	26	15	12	8
t		0,04	0,012	0,02	0,008	0,18	0,22	0,006
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Данные, представленные в таблице № 4, свидетельствуют, что в первый день обучения для нахождения площадки требовалось большое количество времени и для самцов и для самок. Самцы находили площадку в пределах от 180 до 56 секунд. У самок же, время затраченное на поиск, составило от 104 до 55 секунд. Животные хаотично плавали в лабиринте, не отрываясь от борта, а нахождение площадки носило случайный характер.

Во второй день обучения время затраченное на нахождение площадки немного сократилось. У самцов оно варьировало от 42 до 97 секунд. Самки же затрачивали на нахождение площадки от 43 до 96 секунд.

На третий день обучения животные чувствовали себя в воде уже более уверенно: активно плавали вокруг площадки, траектория по которой они плыли становилась более прямой. Время нахождения площадки для отдыха сократилось. Так, самцы потратили в среднем 45 секунд. Самки же затратили времени меньше, в среднем оно составило у них от 42 секунды.

На четвертый день эксперимента время, которое потратили животные на нахождение площадки для отдыха, продолжало сокращаться. Самцы находили площадку в пределах от 20 до 34 сек. Самки же показали следующие результаты: время, которое они тратили на поиск площадки составляло от 19 до 37 секунд.

На пятый день обучения животные показывали стабильные результаты нахождения площадки для отдыха. Самцы потратили в среднем 17 секунд, а самки – 16 секунд.

На шестой день обучения траектория, по которой животные достигали площадки, была стабильно прямой. Время нахождения у самцов находилось в пределах от 12 до 16 секунд. Самки находили площадку за 8-17 секунд.

На седьмой день эксперимента все животные, и самцы и самки, стабильно находили площадку для отдыха. Как только они попадали в лабиринт, то сразу же направлялись по направлению к площадке, по прямой траектории за время, которое делаются как норма. Самцы в среднем тратили 7 секунд. Самки находили площадку за 6 секунд.



Рисунок 5 - Динамика формирования навыка пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы № 3

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод все животные данной экспериментальной группы поддались обучению. Навык пространственного ориентирования сформирован полностью. Половых различий во времени формирования навыка не выявлено.

3.1.4 Обучение навыку пространственного ориентирования экспериментальной группы № 4

Экспериментальную группу животных №4 состояла из лабораторных белых крыс, самцы и самки (n=10). Эксперимент проводился ежедневно, в одно и то же время суток. Динамика времени формирования рефлекса пространственного ориентирования представлена в таблице 5.

Таблица 5. Обучение навыку пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы № 4

Пол крыс	№ п/п крыс	Ежедневный показатель времени нахождения площадки в секунду						
		1	2	3	4	5	6	7
♂	1	83	65	54	35	26	20	8
	2	72	54	42	39	29	15	7
	3	91	73	73	30	18	13	9
	4	55	59	38	31	31	19	7
	5	65	61	49	32	23	16	8
♀	1	112	96	57	36	22	15	7
	2	49	52	45	37	29	17	5
	3	62	60	43	27	19	11	6
	4	49	47	32	25	17	10	8
	5	104	86	55	43	22	17	5

t	0,05	0,14	0,01	0,009	0,24	0,27	0,08
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из таблицы 5 следует, что в первый день обучения самцы затрачивали на нахождение площадки для отдыха от 55 до 91 секунд, двое из них (№ 4 и № 5) потратили наименьшее количество времени: 55 и 65 секунд соответственно. У самок же интервал во времени больше – от 49 до 112 секунд. Вместе с тем две самки нашли площадку для отдыха за наименьшее время - 49 секунд (№ 2 и № 4).

На второй день обучения время на поиск площадки сократилось. Крысы активно искали площадку. У самцов время составило от 54 до 73 секунд (в среднем 62 секунды), у самок время колебалось в пределах от 47 до 96 секунд.

На третий день обучения животные уже более уверенно чувствовали себя в лабиринте, они активно искали площадку, плавали в том районе, где находилась площадка. Среднее время достижения площадки для отдыха было одинаковым и у самцов и у самок, и составило в 47 секунд. У самок время нахождения площадки варьировало в широких пределах от 32 до 57 секунд. Только одна самка (№ 4) нашла площадку для отдыха за минимальное время - 32 секунды. У остальных самок время колебалось от 43 до 57 секунд.

На четвертый день обучения среднее время, затраченное на достижение площадки, и у самцов, и у самок составило в среднем 34 секунды. Все животные уже знают, где примерно находится площадка для спасения. У самцов время достижения площадки варьировало от 30 до 39 секунд, из них у самок амплитуда колебания времени составила от 25 до 43 секунд.

Если в предыдущие дни обучения самцы более успешно находили площадку, либо время, затраченное на нахождение спасительной площадки, было одинаковым, и у самцов, и у самок, то пятый день обучения оказался переломным. Среднее время нахождения площадки составило у самок – 22 секунды, у самцов же – 25 секунд. Животные уверенно плыли в область лабиринта, где находилась спасительная площадка.

На шестой день разница во времени нахождения площадки между самцами и самками составила 2 секунды. В среднем у самцов – 16 секунд, у самок – 14 секунд. Помещенные в лабиринт животные практически сразу же направлялись в то место, где находится площадка. У самцов время колебалось от 13 до 20 секунд. У самок время варьировало от 10 до 17 секунд, две самки (№ 3, 4) нашли площадку почти за норму - 10 и 11 секунд.

На седьмой день обучения практически все самцы и самки достигли площадки для отдыха за время, которое считается нормой для обучения. Среднее время нахождения площадки составило у самок – 7 секунд, у самцов 8 секунд. Животные, как только попадали в лабиринт, то сразу же направлялись к площадке. (рис 6)

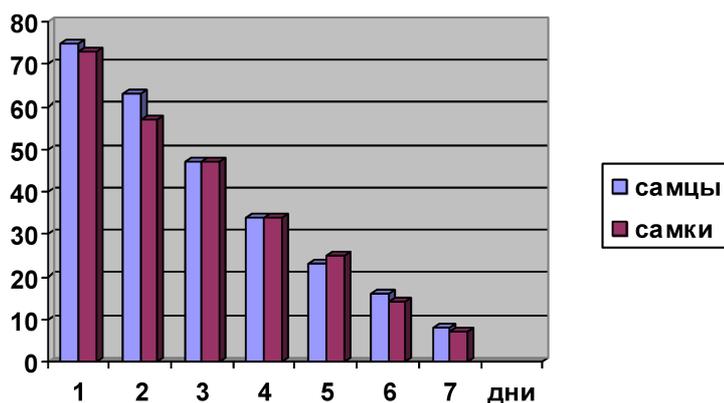


Рисунок 6 - Динамика формирования навыка пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы №4

3.1.5 Формирование навыка пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы № 5

Экспериментальную группу животных №5 составляли беспородные лабораторные белые крысы, самцы и самки (n=10). Их так же обучали навыку пространственного ориентирования в ВЛМ. Эксперимент проводился ежедневно, в одно и то же время суток. Динамика времени формирования рефлекса пространственного ориентирования представлена в таблице 6.

Таблица 6. Формирование навыка пространственного ориентирования у животных экспериментальной группы № 5

Пол животных	№ п/п крыс	Ежедневный показатель времени нахождения площадки в сек.						
		1	2	3	4	5	6	7
♂	1	67	56	43	28	18	10	7
	2	73	74	56	32	20	16	8
	3	91	85	47	35	20	9	5
	4	55	52	42	35	23	14	7
	5	62	59	43	36	21	8	6
♀	1	77	76	60	31	17	9	7
	2	103	86	44	35	23	12	8
	3	71	52	41	30	20	10	8
	4	59	53	43	31	18	9	7
	5	104	60	45	37	21	13	5
t		0,21	0,28	0,05	0,09	0,23	0,25	0,01
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из данных, представленных в таблице 6, следует, что в первый день обучения пространственному ориентированию самцы затрачивали от 55 до 91 секунды. Двое из них (№4, №5) затратили наименьшее количество времени на поиск площадки: 62 и 55 секунд соответственно. У самок интервал затраченного времени составил от 59 до 104 секунд. Самка №3 затратила наименьшее количество времени – 59 секунд. Все животные попав в лабиринт хаотично плавали, старались не отрываться от бортов бассейна, а если случайно находили площадку, то взобравшись на нее долго осматривались и принимались.

Во второй день эксперимента время на поиск площадки сократилось. Самцы потратил на поиск от 52 до 85 секунд. Среднее время затраченное самками составило 65,4 секунды.

На третий день обучения животные чувствовали себя в лабиринте более уверенно. Траектория поиска уже не носила хаотичный характер, животные искали площадку в нужном районе бассейна. Время затраченное самцами находилось в пределах от 42 до 56 секунд. У самок время нахождения площадки варьировало в пределах от 41 до 60 секунд.

На четвертый день обучения и самцы и самки показали одинаковые результаты по времени поиска площадки. Животные уверенно плыли в район нахождения площадки. Среднее время нахождения площадки у самцов составило 33 секунды, у самок 32 секунды.

На пятый день эксперимента животные затратили значительно меньшее количество времени, чем в предыдущие дни, причем и самцы и самки затратили одинаковое количество времени на поиск – в среднем 20 секунд.

На шестой день обучения время нахождения площадки продолжало сокращаться и у самцов и у самок. Среднее время нахождения у самцов составило 11 секунд, у самок 12 секунд.

На седьмой день обучения практически все животные достигали спасительной площадки в среднем за 7 секунд, что является нормой для формирования навыка пространственного ориентирования.

Половые различия времени нахождения площадки являются недостоверными.

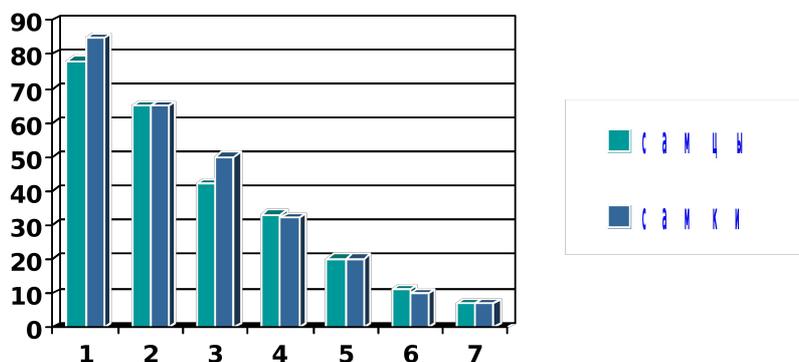


Рисунок 7 - Формирование навыка пространственного ориентирования у животных в экспериментальной группе №5

3.1.6 Формирование навыка пространственного ориентирования у животных контрольной группы

Контрольную группу животных составили одномесячные, лабораторные белые крысы (n=10). У них так же формировался навык пространственного ориентирования в ВЛМ, их обучали находить площадку для отдыха за 7-8 секунд, что является критерием нормы. Динамика формирования навыка у контрольной группы представлена в таблице 7

Таблица 7. Формирование навыка пространственного ориентирования у животных контрольной группы

Пол крыс	№ п/п крыс	Ежедневный показатель времени нахождения площадки в секунду						
		1	2	3	4	5	6	7
♂	1	93	63	49	31	16	9	7
	2	180	86	43	26	14	9	7
	3	61	54	50	29	15	8	8
	4	78	58	40	27	19	10	6
	5	86	66	55	29	17	7	8
♀	1	124	57	35	22	16	7	7
	2	95	61	29	24	13	6	5
	3	57	51	36	19	11	7	6
	4	53	48	31	21	15	6	6
	5	49	45	32	23	10	6	6
t		0,58	0,34	0,68	0,41	0,35	0,46	0,20
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из данных, приведенных в таблице видно, что у самцов в первый день обучения время нахождения площадки для отдыха варьировало в широких пределах от 61 до 180 секунд. Один самец (№ 2) так и не нашел площадку, поэтому, согласно методике, его посадили на эту площадку и дали осмотреться в течение одной минуты. Остальные нашли площадку для отдыха. Самки все нашли площадку, их время колебалось от 49 до 124 секунд. 60 % самок (№ 3, 4, 5) нашли площадку за более короткое время, чем остальные – 49, 53 и 57 секунд.

На второй день после начала обучения все животные попав в лабиринт, направились на ту половину бассейна, где находилась площадка для отдыха. Время нахождения в среднем составило у самцов 65 секунд, у самок 52 секунды. В группе самцов обращает на себя внимание 2-й крысенок. Если в

первый день обучения он не нашёл площадку за 3 минуты, то во второй день нашел ее за 86 секунд, ища её в том районе, где ему давали осмотреться, сидя на ней. Можно сделать вывод, что он нашел эту площадку по внешним ориентирам. Самкам во второй день обучения также потребовалось меньше времени на нахождение площадки для отдыха, чем самца. 80 % (№ 1, 3, 4, 5) самок нашли её за 45-57 секунд, и только самка № 2 плавала дольше них – 61 секунду.

На третий день обучения уже все животные знали, где искать площадку. Самцы нашли её в среднем за 47 секунд, а самки за 33 секунды.

На четвертый день обучения среднее время достижения площадки у самцов составило 28 секунд. У самок средний показатель времени нахождения площадки для отдыха лучше, чем у самцов – 22 секунды.

На пятый день обучения время, затраченное на нахождение площадки, значительно сократилось. У самцов в среднем оно составило 16 секунд, у самок – 13 секунд. Примечательно, что две самки (№ 3, 5) нашли площадку за время, приближенное к норме – 10-11 секунд.

На шестой день большинство крыс нашли площадку за время в пределах нормы. В группе самцов двое (№ 3, 5) нашли площадку за 7-8 секунд. Остальные на нахождение площадки потратили от 8 до 9 секунд. В среднем время составило 9 секунд. У самок абсолютно все животные нашли площадку в пределах 7 секунд, их среднее время – 6 секунды

На седьмой день обучения все животные, самцы и самки направлялись к площадке по прямой траектории и находили её от 5 до 8 секунд. У самцов время колебалось от 6 до 8 секунд. Самкам потребовалось меньше времени, чтобы найти площадку – от 5 до 7 секунд. Среднее время у самцов – 7 секунд, у самок 6 секунд.

Половых различий во времени нахождения площадки для отдыха не отмечено ($p > 0,05$).

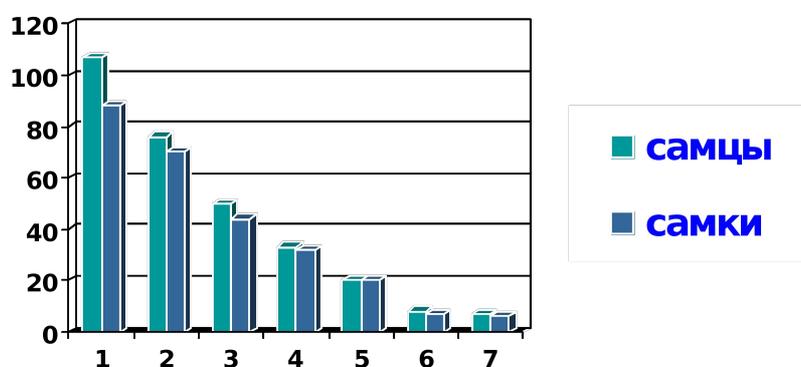


Рисунок 8 - Динамика формирования навыка пространственного ориентирования у животных в контрольной группе.

3.2 Пространственная ориентация животных при экспериментальной свинцовой интоксикации и параллельном введении в качестве корректоров кальция и эргокальциферрола, витаминов С, А, Е, препарата «АЕвит»

Для изучения возможности коррекции влияния хронической свинцовой интоксикации на организм служили крысы экспериментальных и контрольной групп. Каждая группа состояла из 10 особей.

После обучения экспериментальной группе в течение 14 месяцев вводили нитрат свинца в дозе 0,0015 мг/кг и корректоры: кальций и эргокальциферрол, и витамины С, А, Е, препарат «Аевит» в дозах, соответствующих дневным нормам данных веществ, а контрольной группе вводили нитрат свинца, без корректоров.

Выбор дозы для создания хронической свинцовой интоксикации осуществлялся в соответствии с существующими ПДК. Как было показано Динерман А.А. доза, принятая в 1977 году (0,005 мг/кг) оказывает неблагоприятное влияние на взрослых крыс и потомство. В связи с этим для создания модели хронической свинцовой интоксикации была принята доза 0,0015 мг/кг [24, 99].

На фоне коррекции и развития экспериментальной хронической свинцовой интоксикации ежедневно проводились наблюдения за пространственным ориентированием в ВЛМ обеих групп.

3.2.1 Пространственное ориентирование животных контрольной группы при хронической свинцовой интоксикации

Контрольная группа животных, состояла из белых беспородных лабораторных крыс, самцов и самок (n=10). Схема хронической свинцовой интоксикации сводилась к следующему: крысам ежедневно per os через зонд вводили 0,15% раствор нитрата свинца из расчета 1 мл на 1 кг массы тела (0,0015 мг нитрата свинца на 1 кг массы тела).

На фоне развития экспериментальной хронической свинцовой интоксикации ежедневно проводились наблюдения за пространственным ориентированием животных.

Динамика поведения животных в ВЛМ при хронической свинцовой интоксикации представлена в таблице 8

Таблица 8. Поведение контрольной группы в ВЛМ, принимавшей нитрат свинца

Пол крыс	№ п/п крыс	Ежемесячный показатель времени нахождения площадки в секунду									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
♂	1	7	7	10	29	30	39	54	76	90	116
	2	8	8	11	28	29	37	46	67	93	137
	3	6	6	11	31	32	44	51	80	121	166

	4	7	7	10	26	27	36	44	69	104	143
	5	8	8	12	30	31	38	47	78	135	180
♀	1	6	6	12	28	29	32	42	65	91	130
	2	8	9	12	29	30	35	45	57	87	106
	3	8	8	9	29	31	37	50	68	105	175
	4	7	7	8	30	33	32	56	72	113	152
	5	7	7	8	28	30	34	62	81	111	147
t	0,3	0,2	0,7	2,2	2,4	2,5	2,8	2,8	2,9	4,2	
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	

Из таблицы следует, что в первый месяц после начала развития хронической свинцовой интоксикации время нахождения площадки для отдыха не изменилось, в среднем было $7,2 \pm 0,8$ секунд. Животные уверенно чувствовали себя в лабиринте и находили площадку за время, принятое нормой.

На второй месяц развития интоксикации время, затраченное на нахождение площадки, также не изменилось и составило в среднем $7,3 \pm 1$ секунд. Животные знали, где располагается площадка для отдыха, их траектория достижения площадки была стабильно прямой.

На третий месяц время нахождения площадки немного удлинилось и составило $10,3 \pm 1,6$ секунды. Все крысы знали месторасположение площадки и плыли к ней по прямой траектории.

На четвертый месяц время нахождения площадки для спасения продолжало удлиняться и составило $28,8 \pm 1,4$ секунд. Все животные в этот месяц дольше искали площадку.

На пятый месяц после начала развития хронической свинцовой интоксикации среднее время нахождения площадки для спасения еще более удлинилось и составило $30,2 \pm 1,7$ секунд.

На шестой месяц с начала развития интоксикации время нахождения площадки продолжало увеличиваться и составляло $36,4 \pm 3,6$ секунд.

На седьмой месяц с начала развития интоксикации время нахождения площадки продолжало увеличиваться животные беспорядочно плавали по всему лабиринту, ища площадку. Среднее время, за которое они нашли площадку составляло $49,7 \pm 6,2$ секунд.

На восьмой месяц эксперимента развития хронической интоксикации навыки обучения постепенно стали утрачиваться – животные хаотично плавали в бассейне, нисколько не ориентируясь по окружающим предметам, и если находили площадку, то случайно натыкались на нее. Среднее время нахождения площадки на восьмой месяц составило $71,3 \pm 7,6$ секунд. Параллельно с нарушениями пространственного ориентирования, у крыс ухудшалось состояние здоровья: у них нарушилась координация движений, началось выпадение шерстного покрова.

На девятый и десятый месяц после начала развития свинцовой интоксикации все навыки пространственного ориентирования, приобретенные в процессе обучения, полностью исчезли. Среднее время нахождения площадки

на десятый месяц составило $145,2 \pm 24,2$ секунд. Движения в лабиринте продолжали оставаться хаотичными, крысы не ориентировались по окружающим бассейнам ориентирам, случайно натыкались на площадку и иногда проплывали мимо нее. В дальнейшем состояние здоровья крыс еще более ухудшилось: наблюдалось развитие конъюнктивита, одышки, носовые и ушные кровотечения, снижение аппетита, нарушилась координация движений, наблюдался мышечный паралич разгибателей с вялым свисанием стоп задних конечностей.

Из таблицы видно, что половых различий во времени нахождения площадки при хронической свинцовой интоксикации нет ($p > 0,05$).

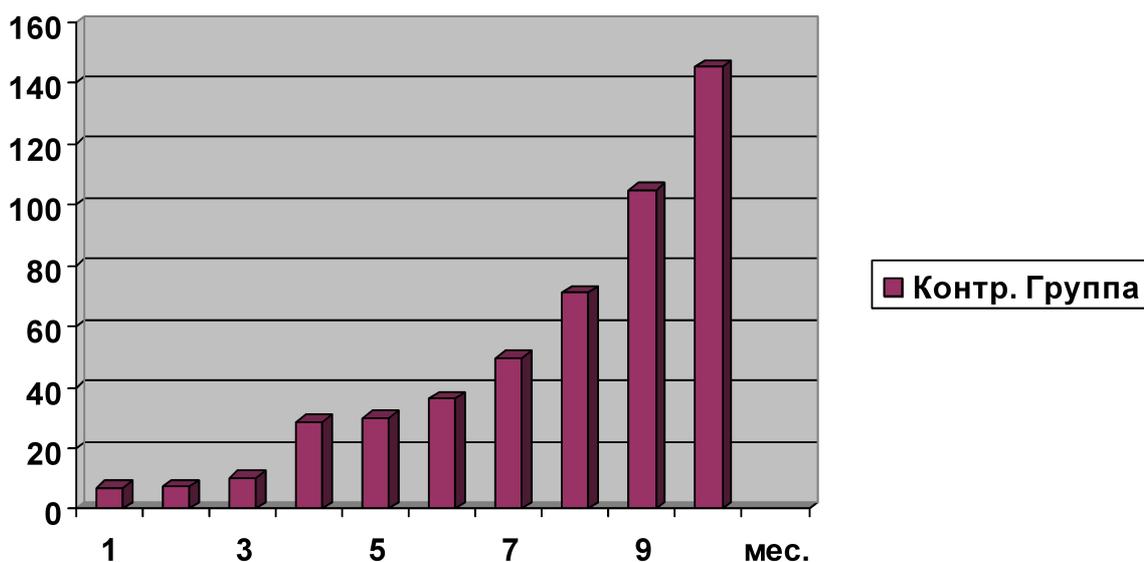


Рисунок 9 - Динамика утраты навыка пространственного ориентирования животных контрольной группы при хронической свинцовой интоксикации.

3.2.2 Пространственное ориентирование животных при сочетании действия свинца и витамина С (экспериментальная группа №1).

Для изучения корригирующего влияния витамина С на последствия хронической свинцовой интоксикации на организм служили одномесечные беспородные белые лабораторные крысы, 5 самок и 5 самцов.

После обучения экспериментальных животных в течение 14 месяцев с пищей вводили нитрат свинца в дозе $0,0015$ мг/кг и корректор, витамин С (аскорбиновая кислота) в дозе 25 мг/кг, что является суточной нормой для этих животных.

На фоне коррекции и развития экспериментальной хронической свинцовой интоксикации ежедневно проводились наблюдения за пространственным ориентированием крыс в ВЛМ.

В первый месяц после начала введения свинца и корректора витамина С время нахождения площадки для отдыха не изменилось, в среднем было $7,3$ секунд $\pm 1,8$. Все животные уверенно чувствовали себя в лабиринте и находили площадку за время, принятое нормой.

На второй месяц время потраченное на нахождение площадки практически не изменилось, в среднем составило $7,7 \pm 2,1$ секунд. Животные знали, где располагается площадка для отдыха, их траектория достижения площадки была стабильно прямой.

Немного больше времени на нахождение площадки животным потребовалось на третий месяц и составило $11,9 \pm 2,8$ секунды. Самки искали площадку дольше, чем самцы. Но, в целом все животные знали где располагается площадка для отдыха и плыли к ней по прямой траектории.

На четвертый месяц с начала развития интоксикации время нахождения площадки удлинилось и составило в среднем $21,3 \pm 6,8$ секунды. Животные продолжали двигаться по лабиринту по прямой траектории.

На пятый месяц после начала эксперимента у крысят стали проявляться первые нарушения пространственного ориентирования. Время нахождения площадки в среднем составило $27,5 \pm 7,2$ секунд. Так же можно отметить что животные стали хаотично плавать, не отмечалось стабильности во времени нахождения площадки.

На шестой месяц время продолжало удлиняться и в среднем составило $30,9 \pm 1,9$ секунды. Движения у крыс были замедленными, плавали хаотично, не было стабильности во времени нахождения площадки.

На седьмой месяц затраченное время на нахождение площадки в среднем составило $36,9 \pm 4,6$ секунды. Животные продолжали хаотично плавать по лабиринту, не было стабильности во времени нахождения площадки. Некоторые крысы долгое время не могли найти площадку.

На восьмой месяц интоксикации среднее время пребывания в ВЛМ для достижения площадки для отдыха еще более удлинилось и составило $45,8 \pm 3,8$ секунды. Животные хаотично плавали в бассейне, плохо ориентируясь по окружающим предметам, долгое время не могли найти площадку для отдыха.

На девятый месяц развития интоксикации свинцом время нахождения площадки продолжало увеличиваться, в среднем животные находили площадку за $55,9 \pm 2,3$ секунд. Они беспорядочно плавали по всему лабиринту, ища спасительную площадку, нисколько не ориентируясь по окружающим предметам.

На десятый месяц после начала развития свинцовой интоксикации время нахождения площадки продолжало удлиняться, в среднем животные находили площадку за $65,5 \pm 3,1$ секунд.

На одиннадцатый и двенадцатый месяц свинцовой интоксикации навыки обучения стали утрачиваться: животные хаотично плавали в бассейне, нисколько не ориентируясь по окружающим предметам, и случайно натыкались на площадку. Среднее время нахождения площадки на двенадцатый месяц составило $105,3 \pm 2,9$ секунд.

На тринадцатый и четырнадцатый месяц после начала развития свинцовой интоксикации все навыки пространственного ориентирования, приобретенные в процессе обучения, полностью исчезли. Среднее время

нахождения площадки на четырнадцатый месяц составило $129,5 \pm 9,6$ секунд (рисунок 9).

Половых различий во времени нахождения площадки при хронической свинцовой интоксикации нет ($p > 0,05$)

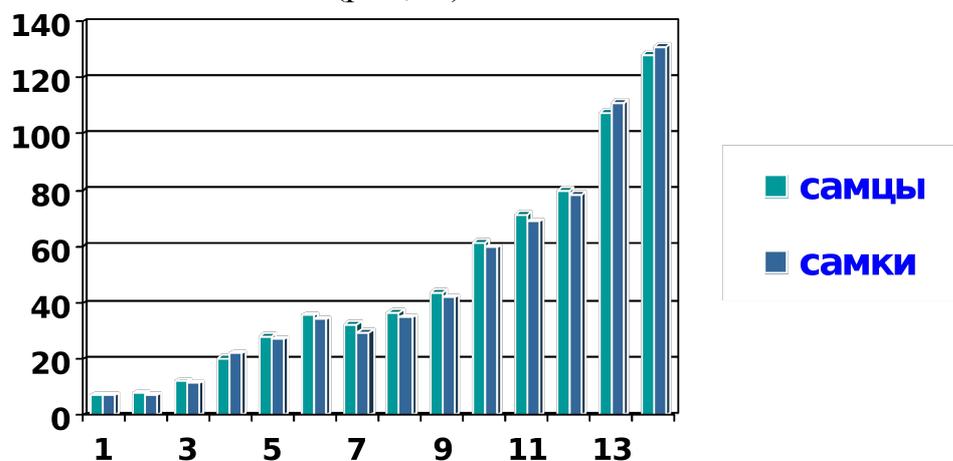


Рисунок 10 - Влияние хронической свинцовой интоксикации на пространственную ориентацию экспериментальной группы крыс в ВЛМ.

При сравнении результатов пространственного ориентирования экспериментальной группы №1 и контрольной группы мы получили следующие данные: первые признаки нарушения в обеих группах начали проявляться в разные сроки. В экспериментальной группе на четвертый месяц эксперимента, в контрольной группе на третий месяц эксперимента ($p < 0,05$). В дальнейшем нарушения продолжали проявляться. Так, на четвертый месяц время нахождения площадки в обеих группах продолжало удлиняться и составило в среднем $24 \pm 3,1$ сек ($p < 0,001$). В следующие месяцы эксперимента нарушения пространственного ориентирования в обеих группах проявлялось достаточно ярко. Однако, навык пространственного ориентирования у животных исчез в разное время. У контрольной группы навык исчез на десятый месяц эксперимента – время нахождения площадки у них составило $145,2 \pm 24,2$ ($p < 0,05$) сек. У экспериментальной группы навык пространственного ориентирования полностью исчез на тринадцатый месяц, среднее время нахождения площадки составило $129,5 \pm 9,6$ ($p < 0,05$).

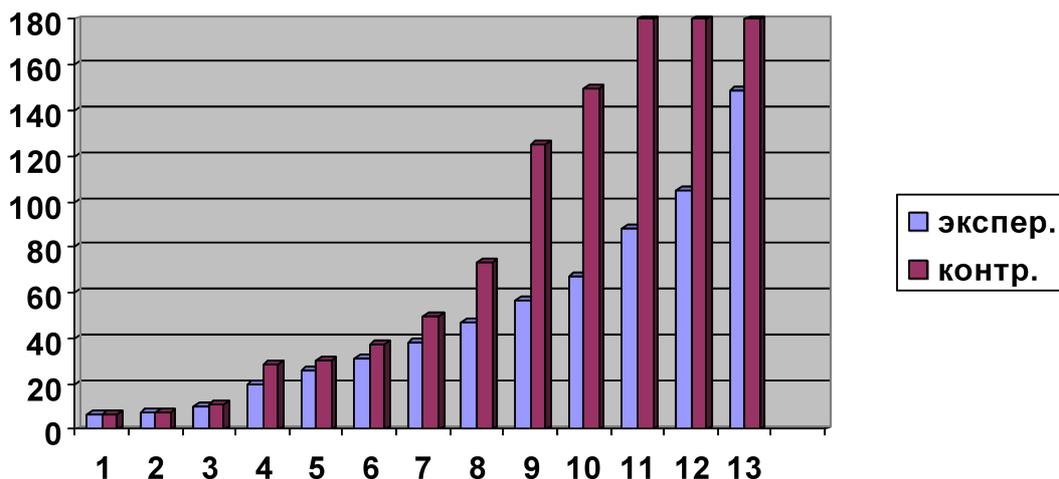


Рисунок 11 - Влияние хронической свинцовой интоксикации на пространственную ориентацию экспериментальной и контрольной групп животных.

Таким образом, из рисунка 11 можно сделать вывод, что использование витамина С в качестве корректора нейротоксического действия свинца малоэффективно, хотя эффекты проявления последствий свинцовой интоксикации в экспериментальной группе животных проявились позже чем в контрольной.

3.2.3 Пространственное ориентирование животных при сочетанном действии свинца и витамина А (экспериментальная группа №2).

Для изучения корригирующего влияния витамина А на последствия хронической свинцовой интоксикации на организм служили одномесечные беспородные белые лабораторные крысы, 5 самок и 5 самцов.

После обучения экспериментальных животных в течение 14 месяцев с пищей вводили нитрат свинца в дозе 0,0015 мг/кг и корректор, витамин А в дозе 0,05 мг/кг, что является суточной нормой для этих животных.

На фоне коррекции и развития экспериментальной хронической свинцовой интоксикации ежедневно проводились наблюдения за пространственным ориентированием крыс в ВЛМ.

В первый месяц после начала введения свинца и корректора витамина А время нахождения площадки для отдыха не изменилось, в среднем было 6,6 секунд \pm 1,8. Все животные уверенно чувствовали себя в лабиринте и находили площадку за время, принятое нормой.

На второй месяц время потраченное на нахождение площадки практически не изменилось, в среднем составило 7,7 секунд \pm 2,1. Животные знали, где располагается площадка для отдыха, их траектория достижения площадки была стабильно прямой.

Немного больше времени на нахождение площадки животным потребовалось на третий месяц и составило 15,6 \pm 2,8 секунды. Самки искали

площадку дольше, чем самцы. Все животные знали где располагается площадка для отдыха и плыли к ней по прямой траектории.

На четвертый месяц с начала развития интоксикации время нахождения площадки удлинилось и составило в среднем $21,3 \pm 2,8$ секунды. Животные продолжали двигаться по лабиринту по прямой траектории.

На пятый месяц после начала эксперимента у крысят стали проявляться первые нарушения пространственного ориентирования. Время нахождения площадки в среднем составило $25,5 \pm 7,2$ секунд.

На шестой месяц время продолжало удлинняться и в среднем составило $30,9 \pm 1,9$ секунды.

На седьмой месяц затраченное время на нахождение площадки в среднем составило $33,9 \pm 3,6$ секунды. Животные продолжали хаотично плавать по лабиринту, не было стабильности во времени нахождения площадки.

На восьмой месяц интоксикации среднее время пребывания в ВЛМ удлинилось и составило $40,8 \pm 2,5$ секунды. Животные хаотично плавали в бассейне, плохо ориентируясь по окружающим предметам, долгое время не могли найти площадку для отдыха.

На девятый месяц развития интоксикации свинцом время нахождения площадки продолжало увеличиваться, в среднем животные находили площадку за $49,9 \pm 2,3$ секунд. Они беспорядочно плавали по всему лабиринту, ища спасительную площадку, нисколько не ориентируясь по окружающим предметам.

На десятый месяц после начала развития свинцовой интоксикации время нахождения площадки продолжало удлинняться, в среднем животные находили площадку за $59,5 \pm 3,1$ секунд.

На одиннадцатый и двенадцатый месяц свинцовой интоксикации навыки обучения стали утрачиваться: животные хаотично плавали в бассейне, нахождение площадки для спасение носило случайный характер

Среднее время нахождения площадки на двенадцатый месяц составило $105,3 \pm 2,9$ секунд.

На тринадцатый и четырнадцатый месяц после начала развития свинцовой интоксикации все навыки пространственного ориентирования, приобретенные в процессе обучения, полностью исчезли. Среднее время нахождения площадки на четырнадцатый месяц составило $133,5 \pm 9,6$ секунд (рисунок 10).

Половых различий во времени нахождения площадки при хронической свинцовой интоксикации нет ($p > 0,05$)

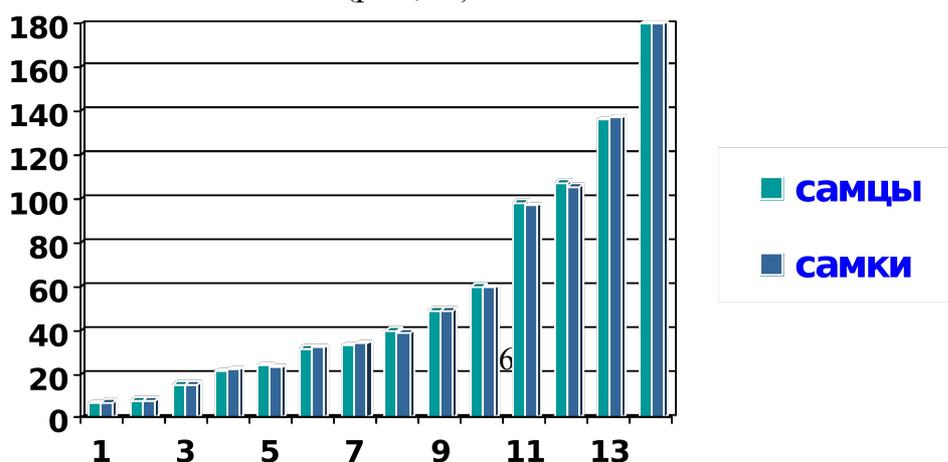


Рисунок 12 - Коррекция нарушений пространственного ориентирования при хронической свинцовой интоксикации.

При сравнении результатов пространственного ориентирования экспериментальной группы №2 и контрольной группы мы получили следующие данные: первые признаки нарушения в обеих группах начали проявляться на 4 месяц эксперимента ($p < 0,05$). В дальнейшем нарушения продолжали проявляться. Так, на четвертый месяц время нахождения площадки в обеих группах продолжало удлиняться и составило в среднем $23 \pm 3,1$ сек ($p < 0,005$). В следующие месяцы эксперимента нарушения пространственного ориентирования в обеих группах проявлялось достаточно ярко. Однако, навык пространственного ориентирования у животных исчез в разное время. У контрольной группы навык исчез на десятый месяц эксперимента – время нахождения площадки у них составило $145,2 \pm 24,2$ сек. У экспериментальной группы навык пространственного ориентирования полностью исчез на тринадцатый месяц, среднее время нахождения площадки составило $139,5 \pm 6,6$ ($p < 0,05$).

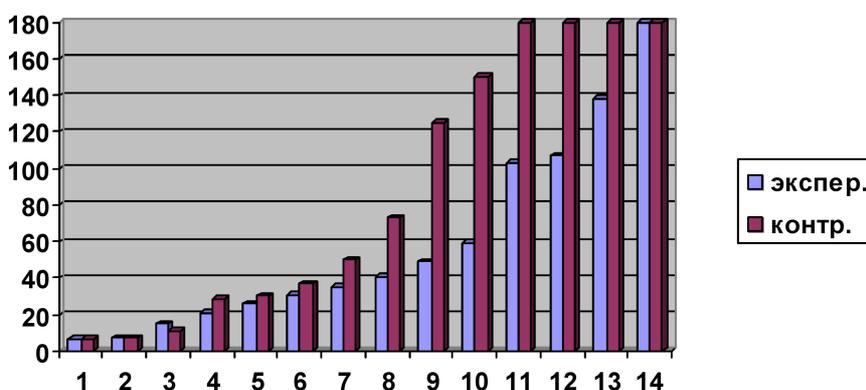


Рисунок 13 - Влияние хронической свинцовой интоксикации на пространственную ориентацию экспериментальной и контрольной групп животных.

Таким образом, исходя из рисунка 13 можно сделать вывод, что использование витамина А в качестве корректора нейротоксического действия свинца малоэффективно, хотя эффекты последствий свинцовой интоксикации в экспериментальной группе животных проявились позже чем в контрольной.

3.2.4 Пространственное ориентирование животных при сочетанном действии свинца и витамина Е (экспериментальная группа №3).

Для изучения возможности коррекции нарушений пространственного ориентирования животных витамином мы использовали одномесячных беспородных белых лабораторных крыс, 5 самок и 5 самцов.

После обучения экспериментальных животных в течение 14 месяцев с пищей вводили нитрат свинца в дозе 0,0015 мг/кг и корректор, витамин Е в дозе 0,05 мг/кг. При выборе дозы корректора мы руководствовались рекомендациями составления пищевого рациона для этих животных.

На фоне коррекции и развития экспериментальной хронической свинцовой интоксикации ежедневно проводились наблюдения за пространственным ориентированием крыс в ВЛМ.

В первый месяц после начала введения свинца и корректора витамина Е время нахождения площадки для отдыха не изменилось, в среднем было $7,5$ секунд $\pm 1,8$. Все животные уверено чувствовали себя в лабиринте, плыли по прямой траектории, и находили площадку за время, принятое нормой.

На второй месяц развития хронической свинцовой интоксикации и сочетанном действии витамина Е время потраченное на нахождение площадки практически не изменилось, в среднем составило $7,7$ секунд $\pm 2,1$. Животные знали, где располагается площадка для отдыха, их траектория достижения площадки была стабильно прямой.

Немного больше времени на нахождение площадки животным потребовалось на третий месяц и составило $12,6 \pm 2,8$ секунды. Животные знали где располагается площадка для отдыха и плыли к ней по прямой траектории.

На четвертый месяц после начала свинцовой интоксикации время нахождения площадки удлинилось и составило в среднем $23,3 \pm 2,8$ секунды. Животные продолжали двигаться по лабиринту по прямой траектории.

На пятый месяц после начала эксперимента у крысят стали проявляться первые нарушения пространственного ориентирования. Время нахождения площадки в среднем составило $32,5 \pm 7,2$ секунд.

На шестой месяц время продолжало удлиняться и в среднем составило $36,9 \pm 1,9$ секунды. Движения теряли направленный характер, животные могли долго плавать в районе площадки, прежде чем ее найти.

На седьмой месяц затраченное время на нахождение площадки в среднем составило $38,9 \pm 3,6$ секунды. Животные продолжали хаотично плавать по лабиринту, не было стабильности во времени нахождения площадки.

На восьмой месяц интоксикации среднее время пребывания в ВЛМ удлинилось и составило $43,8 \pm 2,5$ секунды. Животные хаотично плавали в бассейне, плохо ориентируясь по окружающим предметам, долгое время не могли найти площадку для отдыха.

На девятый месяц развития интоксикации время нахождения площадки продолжало увеличиваться, в среднем животные находили площадку за $54 \pm 2,3$

секунд. Они беспорядочно плавали по всему лабиринту, ища спасительную площадку, нисколько не ориентируясь по окружающим предметам.

На десятый месяц после начала развития свинцовой интоксикации время нахождения площадки продолжало удлиняться, в среднем животные находили площадку за $68,1 \pm 3,1$ секунд.

На одиннадцатый и двенадцатый месяц свинцовой интоксикации навыки обучения стали утрачиваться: животные хаотично плавали в бассейне, нахождение площадки для спасения носило случайный характер

Среднее время нахождения площадки на двенадцатый месяц составило $87 \pm 2,9$ секунд.

На тринадцатый и четырнадцатый месяц после начала развития свинцовой интоксикации и введения в качестве корректора витамина Е, все навыки пространственного ориентирования, приобретенные в процессе обучения, полностью исчезли. Среднее время нахождения площадки на четырнадцатый месяц составило $1165,5 \pm 9,6$ секунд (рисунок 11).

Половых различий во времени нахождения площадки при хронической свинцовой интоксикации нет ($p > 0,05$)

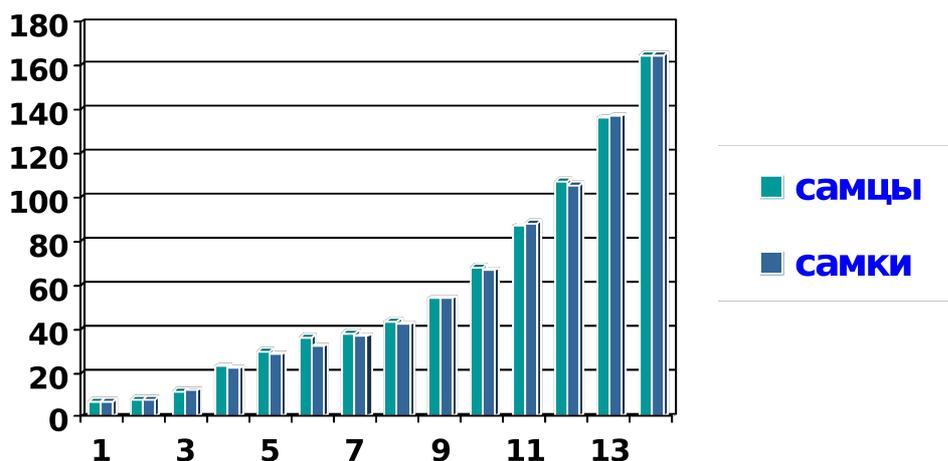


Рисунок 14 - Коррекция нарушений пространственного ориентирования при хронической свинцовой интоксикации.

При сравнении результатов пространственного ориентирования экспериментальной группы №2 и контрольной группы мы получили следующие данные: первые признаки нарушения в обеих группах начали проявляться на 4 месяц эксперимента ($p < 0,05$). В дальнейшем нарушения продолжали проявляться. Так, на четвертый месяц время нахождения площадки в обеих группах продолжало удлиняться и составило в среднем $23 \pm 3,1$ сек ($p < 0,005$). В следующие месяцы эксперимента нарушения пространственного ориентирования в обеих группах проявлялось достаточно ярко. Однако, навык пространственного ориентирования у животных исчез в разное время. У контрольной группы навык исчез на десятый месяц эксперимента – время

нахождения площадки у них составило $145,2 \pm 24,2$ сек. У экспериментальной группы навык пространственного ориентирования полностью исчез на тринадцатый месяц, среднее время нахождения площадки составило $139,5 \pm 6,6$ ($p < 0,05$).

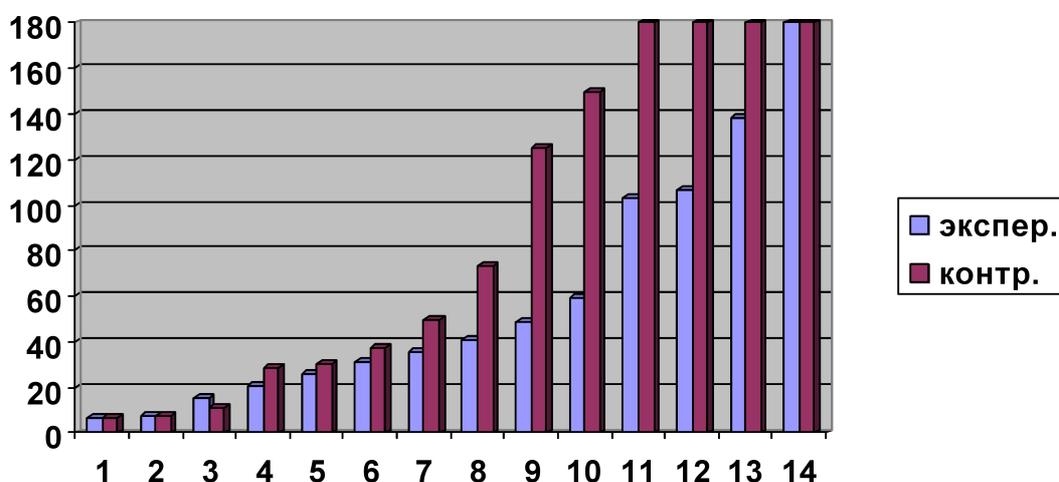


Рисунок 15 - Влияние хронической свинцовой интоксикации на пространственную ориентацию экспериментальной и контрольной групп животных.

Таким образом, исходя из рисунка 15 можно сделать вывод, что использование витамина А в качестве корректора нейротоксического действия свинца малоэффективно, хотя эффекты последствий свинцовой интоксикации в экспериментальной группе животных проявились позже чем в контрольной.

3.2.5 Пространственная ориентация при экспериментальной свинцовой интоксикации и введение препарата АЕвит (экспериментальная группа №4)

Для изучения влияния хронической свинцовой интоксикации на организм служили крысы экспериментальной и контрольной групп. Каждая группа состояла из 10 особей.

После обучения экспериментальной группе в течение 10 месяцев вводили нитрат свинца в дозе $0,0015$ мг/кг и препарат «Аевит» в дозе $0,1$ г, а контрольной группе вводили нитрат свинца, без препарата «Аевит».

На фоне развития экспериментальной хронической свинцовой интоксикации ежедневно проводились наблюдения за пространственным ориентированием в ВЛМ обеих групп.

В первый месяц после начала развития хронической свинцовой интоксикации время нахождения площадки для отдыха не изменилось, в среднем было $8,1$ секунды $\pm 0,5$. Животные уверенно чувствовали себя в лабиринте и находили площадку за время, принятое нормой.

На второй месяц развития интоксикации время, затраченное на нахождение площадки, практически не изменилось и составило в среднем $7,3$ секунд $\pm 1,1$. Животные знали, где располагается площадка для отдыха, их траектория достижения площадки была стабильно прямой.

В третий месяц время достижения площадки немного удлинилось и составило в среднем $11,6 \pm 5,1$ секунды. Самцы искали площадку дольше, чем самки. Но, в целом, все крысы знали месторасположение площадки и плыли к ней по прямой траектории.

На четвертый месяц с начала развития интоксикации время нахождения площадки также удлинилось и составило в среднем $21,3 \pm 2,4$ секунду. Траектория движения по лабиринту была прямой.

Первые нарушения пространственного ориентирования у крыс проявились на пятый месяц после начала эксперимента. В среднем время нахождения площадки составило $27,6 \pm 6,8$ секунд. При этом у крыс изменилась траектория, движения стали хаотичными, не отмечалось стабильности во времени нахождения площадки. Хотелось бы отметить и параллельные осложнения: у крыс нарушилась координация движения.

На шестой месяц затравки свинцом время нахождения площадки продолжало удлиняться, в среднем животные находили площадку за $43,9 \pm 2,3$ секунд. Они беспорядочно плавали по всему лабиринту, ища спасительную площадку.

Среднее время нахождения площадки на седьмой месяц составило $56,3 \pm 3,02$ секунд.

На восьмой месяц хронической свинцовой интоксикации навыки обучения стали утрачиваться: животные хаотично плавали в бассейне, нисколько не ориентируясь по окружающим предметам, и случайно натыкались на площадку. Среднее время нахождения площадки на восьмой месяц составило $73,5 \pm 2,7$ секунд.

На девятый и десятый месяц после начала развития свинцовой интоксикации все навыки пространственного ориентирования, приобретенные в процессе обучения, полностью исчезли. Среднее время нахождения площадки на десятый месяц составило $133,6 \pm 10,07$ секунд. Движение в лабиринте продолжали оставаться хаотичными, крысы не ориентировались по окружающим бассейнам ориентирам, только случайно натыкались на площадку. В дальнейшем нарушения осложнились: нарушилась координация движений, наблюдался мышечный паралич разгибателей с вялым свисанием стоп задних конечностей.

Выявлены различия во времени нахождения площадки для спасения, у контрольной группы нарушения проявились раньше, чем у экспериментальной группы ($p < 0,05$) (Рисунок 16)

сек.

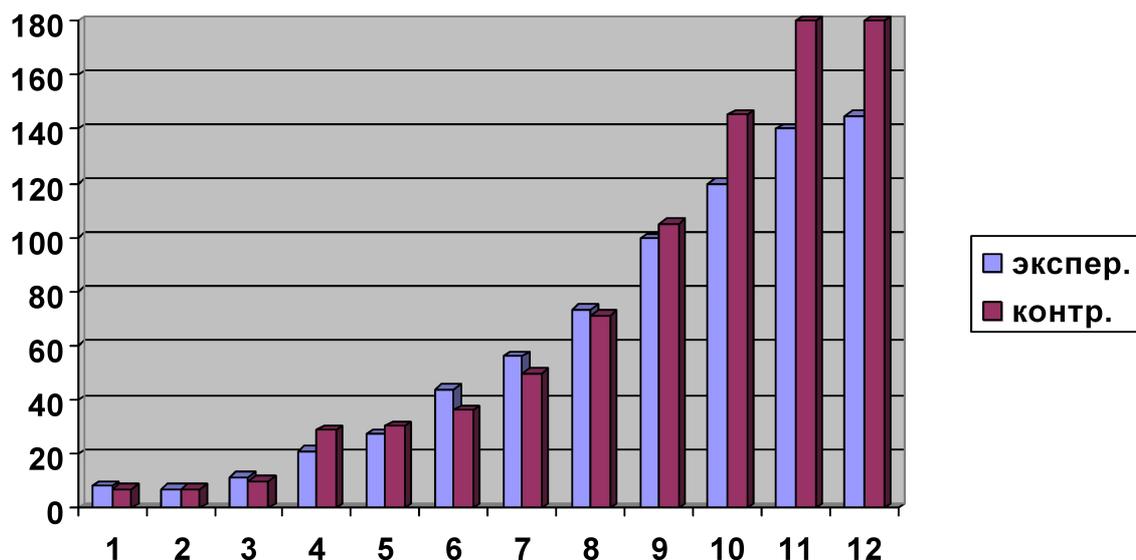


Рисунок 16 - Влияние хронической свинцовой интоксикации на пространственную ориентацию крыс

Таким образом, анализируя данные, полученные в результате проведенных наблюдений за экспериментальной и контрольной групп крыс в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации, нами было показано, что свинец в дозе 0,0015 мг/кг оказал пагубное воздействие на ориентацию в пространстве у крыс, а препарат «Аевит» не может быть корректором свинцовой интоксикации.

3.2.6 Пространственная ориентация экспериментальной группы животных № 5 при хронической свинцовой интоксикации и коррекции препаратом кальция и витамина Д

Для изучения корригирующего влияния ионов кальция и витамина Д на последствия хронической свинцовой интоксикации на организм служили беспородные лабораторные белые крысы, 5 самцов, 5 самок.

После обучения экспериментальных животных в течение 14 месяцев с пищей вводили нитрат свинца в дозе 0,0015 мг/кг и корректор, кальций в дозе 25 мг/кг. Выбор ежедневной дозы кальция был основан на рекомендациях по уходу за лабораторными животными.

На фоне коррекции и развития экспериментальной хронической свинцовой интоксикации ежедневно проводились наблюдения за пространственным ориентированием крыс в ВЛМ.

В первый месяц после начала введения свинца и корректора кальций + витамин Д время нахождения животными площадки для отдыха в среднем было 7,8 секунд \pm 1,6. Все животные уверенно чувствовали себя в лабиринте и плыли к площадке по прямой траектории.

На второй месяц эксперимента время, затраченное на поиск не изменилось и составило $7,7 \pm 2,1$ секунд. Животные знали где находится площадка и плыли напрямик к ней.

На протяжении третьего, четвертого, пятого месяцев эксперимента животные продолжали стабильно находить площадку для отдыха в среднем за $7 \pm 1,2$ секунды ($p < 0,05$).

На шестой месяц время нахождения площадки находилось в тех же пределах: 6-8 сек. Все животные хорошо ориентировались в воде и уверенно находили площадку.

На седьмой, восьмой, девятый месяцы изменений в поведении животных не обнаружено.

В период с десятого по четырнадцатый месяц никаких изменений во времени нахождения площадки для отдыха не отмечено. Животные плывут к ней по прямой траектории.

Навык, выработанный в экспериментальной группе № 5 остался устойчивым, когда как в контрольной группе он был нарушен. Первые признаки нарушения проявились на 4-5 месяц ($p,005$) эксперимента, и к 13 месяцу навык пространственного ориентирования в контрольной группе полностью исчез.

Сравнительные данные в работе экспериментальной группы № 5 и контроля представлены на рисунке 14.

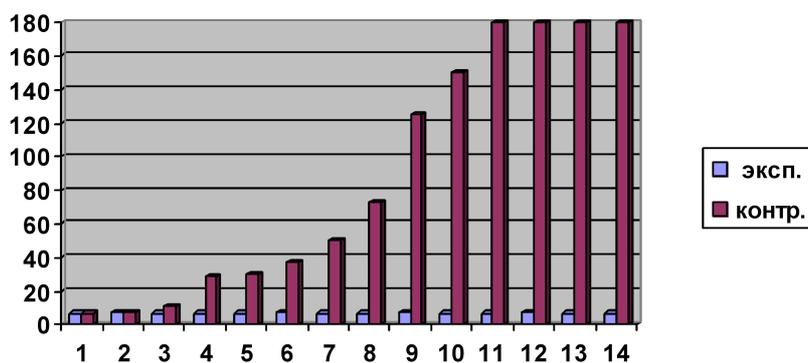


Рисунок 17 - Хроническая свинцовая интоксикация и коррекция ее последствий препаратом кальция

Таким образом, можно предположить, что на фоне экспозиции свинца, кальций может служить корректором нейротоксического действия этого металла. И введение кальция в дозе, соответствующей дневной норме эффективно.

3.3 Коррекция свинец-индуцированных нарушений пространственного ориентирования у животных, подвергшихся воздействию токсиканта в пренатальный и ранний постнатальный период

Исследования по формированию навыков пространственного ориентирования проводились на потомстве крыс предварительно разделенных на три группы, в зависимости от методики коррекции.

Предстояло выяснить возможность положительного влияния группы корректоров (Ca^{2+} + эргокальциферолл) на скорость формирования пространственных представлений. У второй и третьей экспериментальных групп крыс с различными схемами введения корректоров (по факту и с подготовкой) изучалось время формирования навыка пространственного ориентирования.

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах ($n=30$) одномесячного возраста, разделенных на 3 группы: первая группа (10 крысят) - 5 самцов и 5 самок составляют контрольную группу; вторая и третья (по 10 крысят) - по 5 самцов и 5 самок составляют экспериментальные группы.

При решении вопроса об эмбриотоксическом и тератогенном действии свинца нами была осуществлена следующая программа эксперимента:

1. На всем протяжении беременности крысам ежедневно *per os* через зонд вводили нитрат свинца в дозах, соответствующие ПДК.

2. Введение токсиканта производилось с первого дня беременности, устанавливаемого на основании обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке;

3. В экспериментальной группе 1 проводилась коррекция токсического действия свинца на потомство свинец-индуцированных крыс группой корректоров: Ca^{2+} + эргокальциферолл, с момента установления беременности, в пренатальный и ранний постнатальный период (лактации).

4. В экспериментальной группе 2 проводилась коррекция токсического действия свинца на потомство свинец-индуцированных крыс группой корректоров: Ca^{2+} + эргокальциферолл, за месяц до беременности, в пренатальный и ранний постнатальный период (лактации).

Научение пространственному ориентированию в ВЛМ крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца

Контрольная группа

Контрольная группа состояла из потомства трех свинец-индуцированных самок, на всем протяжении беременности получавших ежедневно *per os* через зонд раствор нитрата свинца в количествах, приближающихся к тем, которые могут поступать в организм из окружающей среды и соответствующих ПДК (0,0015 мг/кг массы тела).

Контрольная группа состояла из десяти особей (5 самцов и 5 самок).

По достижению одномесячного возраста все особи начали обучение пространственному ориентированию в ВЛМ. Обучение проводилось ежедневно в одно и то же время до принятия пищи. Это обуславливало их внимательность и высокую трудоспособность.

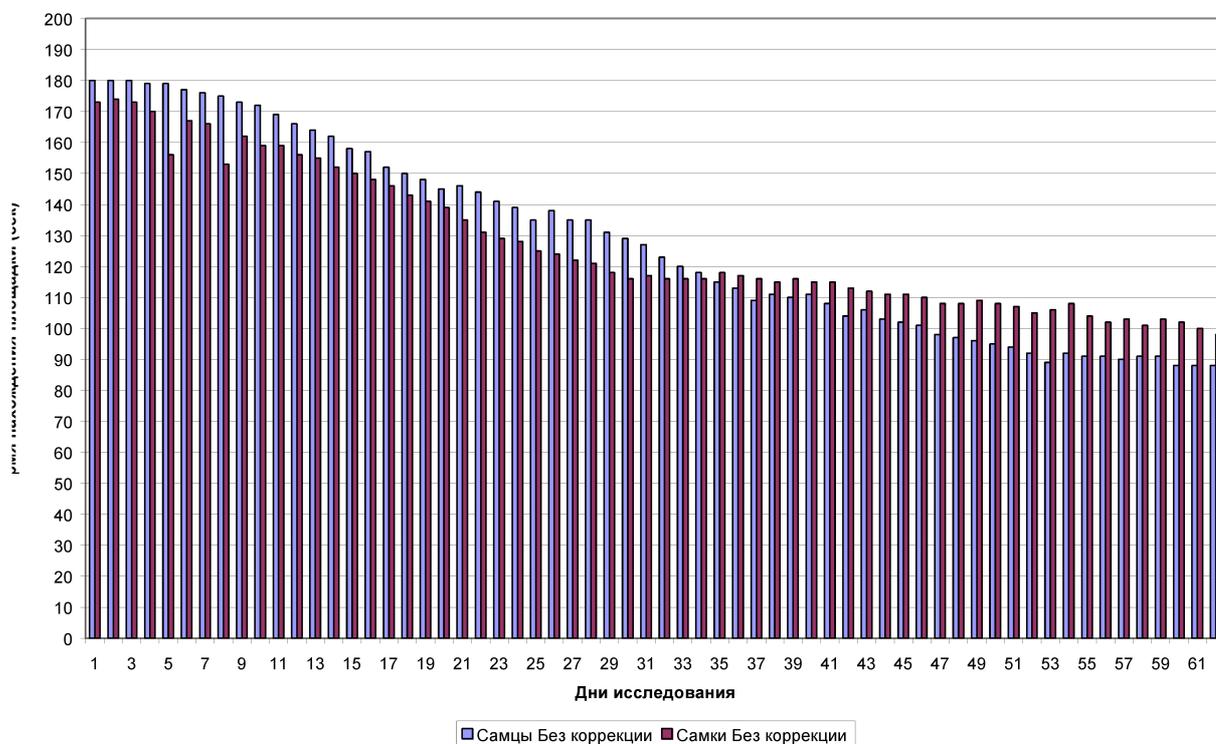


Рисунок 18 – Динамика формирования навыка пространственного ориентирования у потомства свинец-индуцированных животных (контроль)

Процесс научения животных контрольной группы протекал по-разному. В первые дни отмечен случайный характер времени нахождения площадки в ВЛМ (180-172сек у самцов и 164-159сек у самок, $p < 0,001$), сохранявшийся в течение 10 дней. Как мы видим из рисунка 15, в последующие дни их значения несколько улучшились. И к концу первого месяца исследований время нахождения площадки ВЛМ составляло 130-118 сек у самцов и 116 сек у самок ($p < 0,001$). Это объясняется адаптацией животных к водному лабиринту Морриса, снижением уровня стресса и запоминанием ключевых ориентиров в пространстве, с помощью которых крысы находят путь к спасительной площадке [10-102]. Если в первый месяц исследований в пространственном ориентировании животных наблюдалась динамика к улучшению результатов, то на протяжении второго месяца, как мы видим из рисунка 15 график значений выравнивается и в дальнейшем изменяется незначительно. Об этом свидетельствуют результаты нахождения площадки в ВЛМ (118-98 сек у самок и 115 – 91 сек у самцов, $p < 0,001$).

Таким образом, научение крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца, происходило длительное время и не результативно.

Особенностью поведения этих животных в ВЛМ было то, что нахождение ими площадки в лабиринте носило характер случайности, оно не было результатом активного поиска. На протяжении двух месяцев ежедневного обучения практически для всех животных было характерно хаотичное, беспорядочное перемещение в ВЛМ. Время от времени животные на несколько секунд замирали на поверхности воды (вероятно, так они отдыхали), часто прижимались к бортику лабиринта. Траектории их движения были однообразны, что свидетельствовало о низкой исследовательской поисковой активности. Между тем, этим крысам, перед началом процесса научения показывали наличие площадки, помещая их на нее после долгих поисков места отдыха.

В отличие от животных такого же возраста из других экспериментальных групп (на фоне хронической интоксикации), реакция этих крысят была совсем иной. После неоднократных «подсказок» о наличии площадки эффект оставался прежним. Даже такая «подсказка», как присутствие экспериментатора у места запуска в лабиринт животного, не оказывала на них позитивного влияния. Исключительно пассивно вели себя в лабиринте все самцы. Нахождение площадки всегда было случайным, когда они натыкались на нее.

Поведение самок в ВЛМ мало, чем отличалось от группы самцов. При этом, в отличие от самцов, они в лабиринте были более активны, в поисках площадки заплывали в разные районы ВЛМ, часто меняли траектории, ныряли под воду. Вновь появляясь на поверхности воды, они осматривались. Создавалось впечатление - они «ищут» площадку. Лишь случайно наткнувшись на нее, они, таким образом, имели возможность для отдыха. На эти поиски у животных уходило много времени.

Приведенные данные научения крыс пространственному ориентированию в ВЛМ свидетельствуют о выраженном эмбриотоксическом влиянии нитрата свинца на характер нейроповеденческих реакций потомства крыс, затравливавшихся в период беременности и лактации [103-107].

Таким образом, проведенные исследования показали, что действие нитрата свинца в малых дозах (0,0015 мг/кг массы тела) оказало тяжелое эмбриотоксическое и тератогенное воздействие на потомство. Это проявилось в сниженном числе особей в помете, высоким процентом гибели новорожденных, малом весе тела при рождении, наличием внешних и внутренних аномалий развития, низкой двигательной активностью, резким снижением обучаемости пространственному ориентированию.

Подводя итог, можно сделать вывод, что введение нитрата свинца в дозе 0,0015 мг/кг массы тела в период беременности и лактации оказывает на потомство эмбриотоксическое действие и вызывает тератогенные нарушения [108].

Экспериментальная группа 1

Экспериментальная группа 1 состояла из потомства трех свинец-индуцированных самок, на всем протяжении беременности получавших ежедневно $per\ os$ через зонд раствор нитрата свинца в количествах, приближающихся к тем, которые могут поступать в организм из окружающей среды и соответствующих ПДК (0,0015 мг/кг массы тела).

Наряду с токсикантом животные данной группы получали комплекс корректоров (Ca^{2+} + эргокальциферолл) с расчетом суточной дозы 20,25 мг/кг массы тела. Введение корректора начиналось по факту беременности и продолжалось на протяжении всего эксперимента.

Первый день беременности устанавливался на основании обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке самки.

Экспериментальная группа 1 состояла из десяти особей (5 самцов и 5 самок).

По достижению одномесячного возраста все особи начали обучение пространственному ориентированию в ВЛМ. Обучение проводилось ежедневно в одно и тоже время до принятия пищи. Это обуславливало их внимательность и высокую трудоспособность.

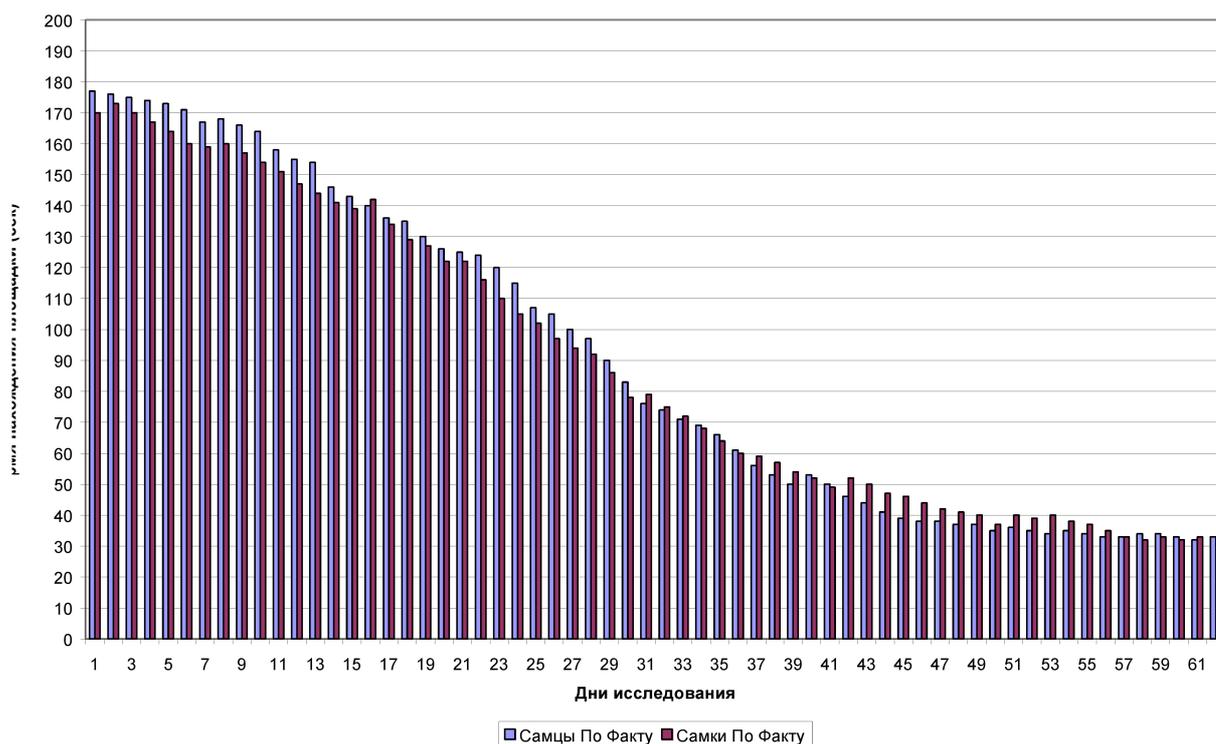


Рисунок 19 – Динамика формирования навыка пространственного ориентирования у потомства свинец-индуцированных животных с коррекцией по факту беременности (Экспериментальная 1)

Процесс научения животных экспериментальной группы 1 протекал поразному. В первые дни отмечен случайный характер времени нахождения площадки в ВЛМ (180-160сек у самцов и 175-155сек у самок, $p < 0,001$), сохранившийся в течение 10 дней.

Как мы видим из рисунка в последующие дни их значения улучшались. И к концу первого месяца исследований время нахождения площадки ВЛМ составляло 90-75 сек у самцов и 85-75 сек у самок ($p < 0,001$).

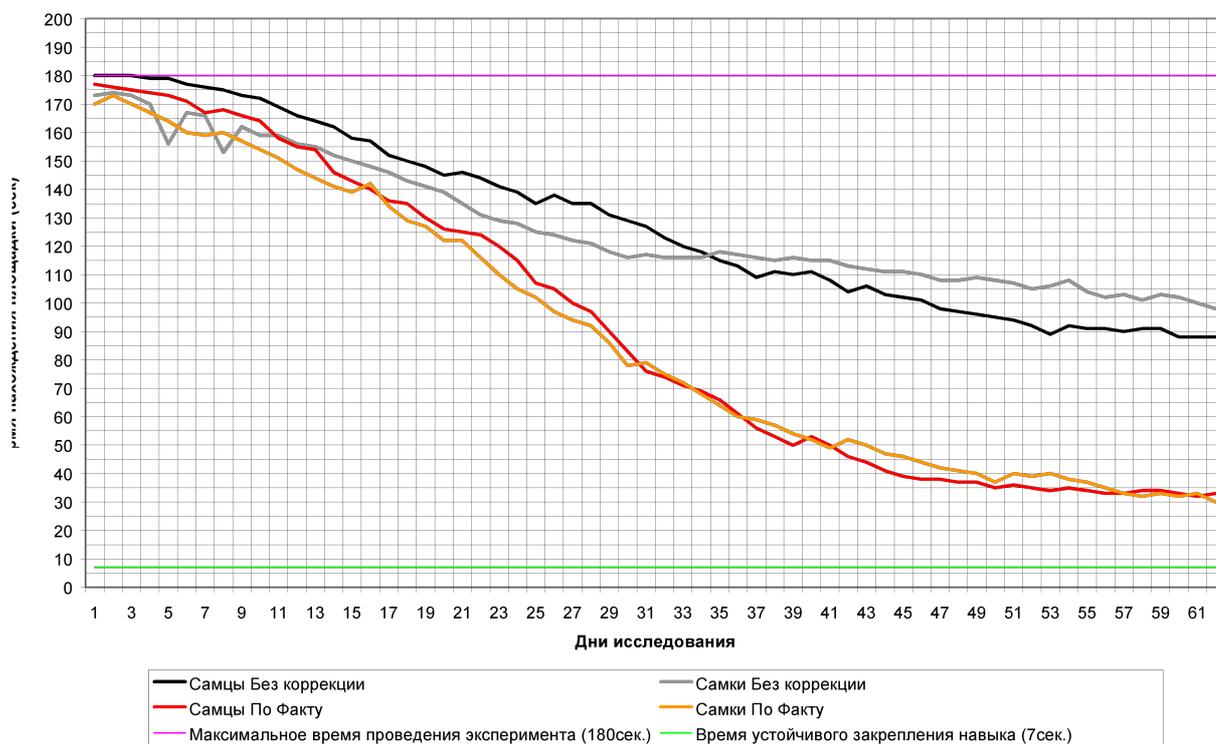


Рисунок 20 – Сравнительный анализ динамик формирования навыка пространственного ориентирования у потомства свинец-индуцированных животных без коррекции (контроль), и с коррекцией по факту беременности (Экспериментальная 1)

Если в начале первого месяца исследований в пространственном ориентировании животных экспериментальной группы 1 наблюдалось сходство их динамики с динамикой контрольной группы, то на протяжении второго месяца, как мы видим из рисунка 20, значения 1 экспериментальной группы намного ниже. Это свидетельствует о положительном влиянии группы корректоров (Ca^{2+} + эргокальциферолл) на формирование пространственного ориентирования, и как следствие, снижает токсическое действие свинца.

В течение первой половины второго месяца исследований экспериментальной группы 1 время нахождения площадки в ВЛМ продолжает сокращаться, однако следует отметить, что график показаний постепенно выравнивается. В конце второго месяца на рисунке 20 мы можем наблюдать относительную стабильность в показаниях, при этом так и не достигнув порога устойчивости навыка пространственного ориентирования в ВЛМ (составляющего 7 сек). Результаты на конец второго месяца эксперимента составляют: 38-33 сек у самцов и 33-32 сек у самок ($p < 0,001$).

За время эксперимента наблюдалось различие между показателями самцов и самок. Самки данной группы (так же как и в контрольной группе)

находили площадку в ВЛМ за меньшее время, это свидетельствует о большей стойкости к токсиканту организма самок, нежели самцов.

Таким образом, научение крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца, наряду с этим получавших корректор (Ca^{2+} + эргокальциферол) по факту беременности, происходило более результативно, чем в контрольной группе (рисунок 17).

Особенностью поведения этих животных в ВЛМ было то, что нахождение ими площадки в лабиринте не носило характер случайности, оно было результатом активного поиска. На протяжении двух месяцев ежедневного обучения для всех животных было характерно улучшение результатов перемещения в ВЛМ. Самцы вели себя в ВЛМ пассивнее. Нахождение площадки в некоторые дни исследования было случайным, когда они наткнулись на нее. Поведение самок в ВЛМ отличалось от группы самцов. В лабиринте они были более активны, в поисках площадки заплывали в разные районы ВЛМ, часто меняли траектории, ныряли под воду, появляясь на поверхности воды, они осматривались.

Приведенные данные научения крыс пространственному ориентированию в ВЛМ свидетельствуют о возможности коррекции комплексом Ca^{2+} + эргокальциферол выраженного эмбриотоксического влияния нитрата свинца на характер нейроповеденческих реакций потомства крыс, затравливавшихся в период беременности и лактации.

Таким образом, проведенные исследования показали, что коррекция действия нитрата свинца в малых дозах (0,0015 мг/кг массы тела) группой корректоров Ca^{2+} + эргокальциферол оказала благоприятное воздействие на организм крысят. Тяжелое нейроповеденческое воздействие на потомство было приостановлено. Это проявилось в увеличении двигательной активности, улучшении обучаемости пространственному ориентированию.

Подводя итог, можно сделать вывод, что введение комплекса корректоров Ca^{2+} + эргокальциферол наряду с интоксикацией нитратом свинца в дозе 0,0015 мг/кг массы тела в период беременности и лактации оказывает положительное влияние на потомство и снижает нейроповеденческое нарушение.

Экспериментальная группа 2

Экспериментальная группа 2 состояла из потомства трех свинец-индуцированных самок, на всем протяжении беременности получавших ежедневно *per os* через зонд раствор нитрата свинца в количествах, приближающихся к тем, которые могут поступать в организм из окружающей среды и соответствующих ПДК (0,0015 мг/кг массы тела).

Наряду с токсикантом животные данной группы получали комплекс корректоров (Ca^{2+} + эргокальциферол) с расчетом суточной дозы 20,25 мг/кг массы тела. Введение корректора начиналось за месяц до беременности и продолжалось на протяжении всего эксперимента.

Экспериментальная группа 2 состояла из десяти особей (5 самцов и 5 самок).

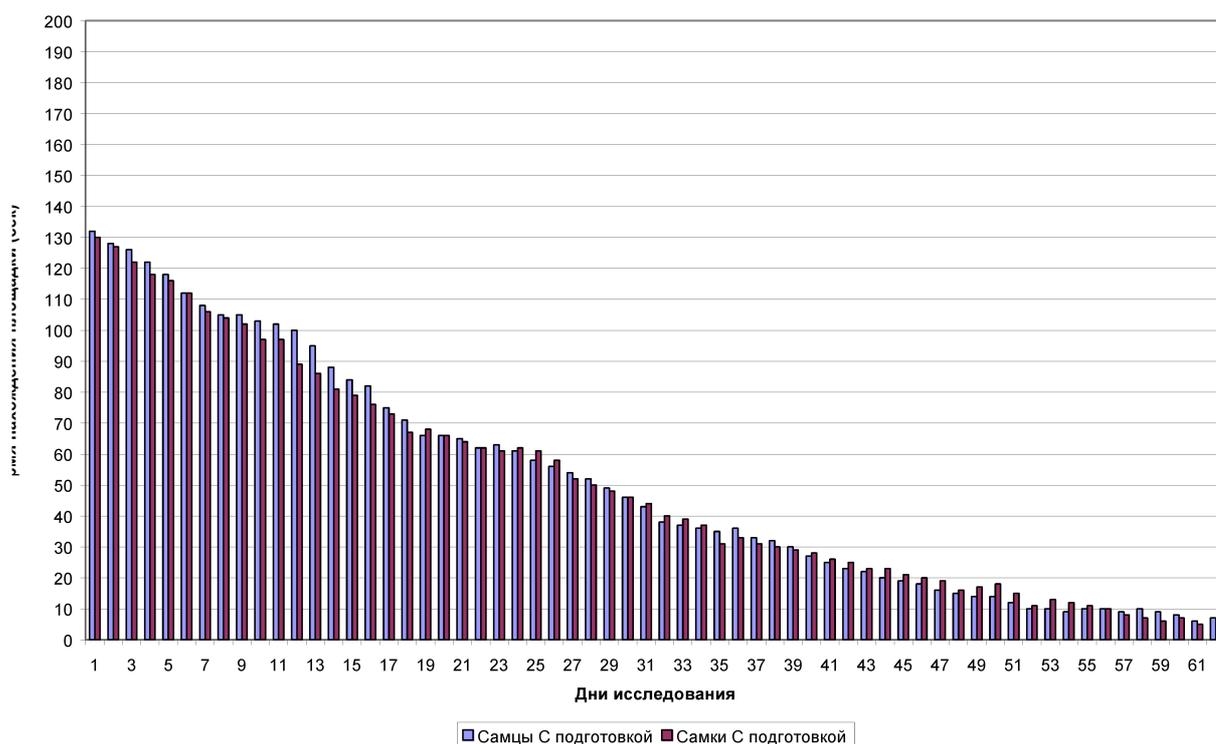


Рисунок 21 – Динамика формирования навыка пространственного ориентирования у потомства свинец-индуцированных животных с коррекцией включавшей подготовку к беременности

По достижению одномесячного возраста все особи начали обучение пространственному ориентированию в ВЛМ. Обучение проводилось ежедневно в одно и тоже время до принятия пищи. Это обуславливало их внимательность и высокую трудоспособность.

Процесс научения животных экспериментальной группы 2 значительно отличался от других групп. В первые дни на нахождение площадки в ВЛМ крысам требовалось 132-122сек у самцов и 130-118сек у самок ($p < 0,001$). В последующие дни, как видно из рисунка 21, наблюдается постепенное снижение времени нахождения площадки в ВЛМ. Таким образом, показывая стабильное коррекующее воздействие на свинцовую интоксикацию при подготовке к беременности (начале принятия корректора за месяц до беременности).

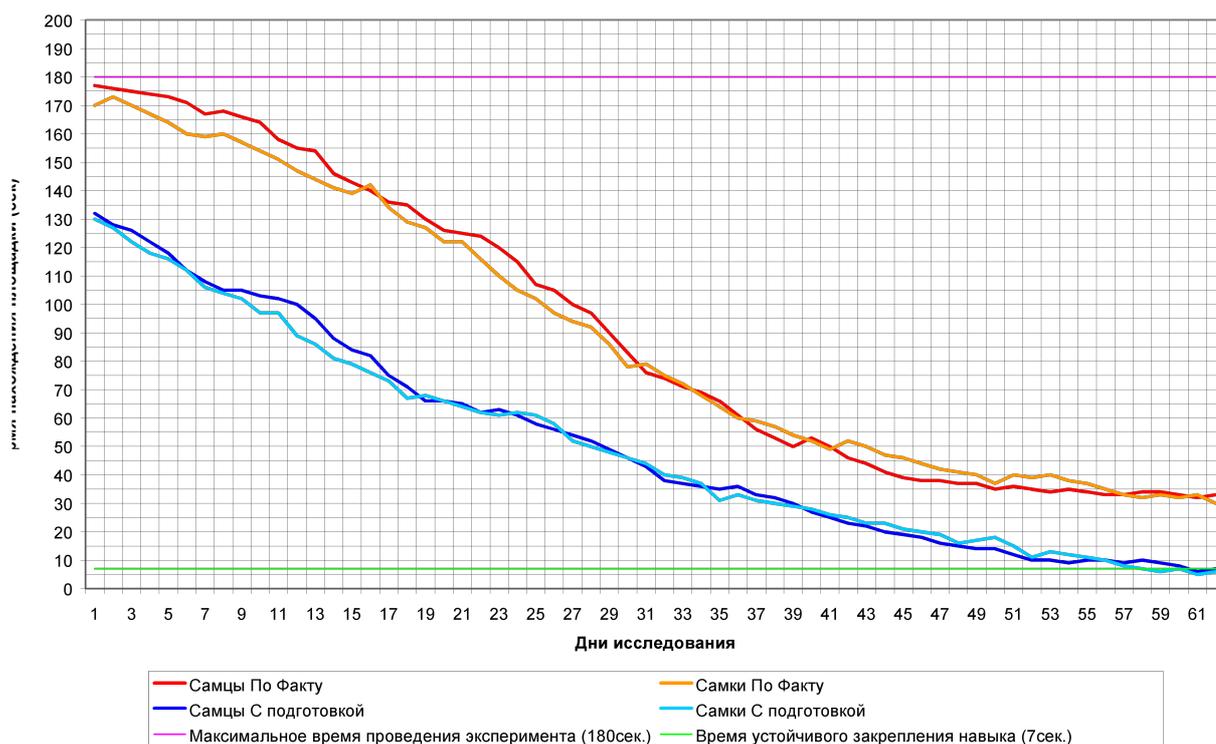


Рисунок 22 – Сравнительный анализ динамик формирования навыка пространственного ориентирования у потомства свинец-индуцированных животных группы экспериментальная 1 (по факту беременности), с группой экспериментальная 2 (с подготовкой к беременности)

В начале второго месяца исследований результаты группы экспериментальная 2 составляли 36-33 сек у самцов и 33-31сек у самок ($p < 0,001$), что сравнимо с показателями экспериментальной группы 1 к концу второго месяца (рисунок 19). В последующие дни наблюдалось продолжение сокращения времени нахождения площадки ВЛМ экспериментальной группой 2. И на последней неделе второго месяца исследований их результаты составляли 7-6 сек у самцов и 6-5сек у самок ($p < 0,001$), что является показателем формирования стойкого навыка пространственного ориентирования крыс в водном лабиринте Морриса.

Таким образом, научение крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца, наряду с этим получавших корректор (Ca^{2+} + эргокальциферол), начиная за месяц до беременности, в период беременности и период лактации, происходило более результативно, чем в группе получавшей корректор по факту беременности (экспериментальная 1).

Особенностью поведения этих животных в ВЛМ было то, что нахождение ими площадки в лабиринте не носило характер случайности, оно было результатом активного поиска. На протяжении двух месяцев ежедневного обучения для всех животных было характерно значительное улучшение результатов перемещения в ВЛМ. В лабиринте они были активны. С течением времени траектория поиска площадки сокращалась и выравнивалась, и к концу

исследований животные находили спасительную площадку ВЛМ по прямой траектории из любого участка лабиринта.

Приведенные данные научения крыс пространственному ориентированию в ВЛМ свидетельствуют о возможности более значительной коррекции комплексом Ca^{2+} + эргокальциферолл выраженного эмбриотоксического влияния нитрата свинца на характер нейроповеденческих реакций потомства крыс, затравливавшихся в период беременности и лактации, при начале введения корректора за месяц до беременности, в период беременности и лактации.

Таким образом, проведенные исследования показали, что коррекция действия нитрата свинца в малых дозах (0,0015 мг/кг массы тела) группой корректоров Ca^{2+} + эргокальциферолл начиная за месяц до беременности оказала наиболее благоприятное воздействие на организм крысят. Было осуществлено формирование стойкого навыка пространственного ориентирования крыс в водном лабиринте Морриса. Из этого можно сделать вывод, что тяжелое нейроповеденческое воздействие на потомство было нивелировано. Это проявилось в значительном улучшении обучаемости пространственному ориентированию.

Подводя итог, можно сделать вывод, что введение комплекса корректоров Ca^{2+} + эргокальциферолл наряду с интоксикацией нитратом свинца в дозе 0,0015 мг/кг массы тела за месяц до беременности, в период беременности и лактации оказывает наивысшее положительное влияние на потомство и нивелирует нейроповеденческое нарушение.

Сравнительная характеристика трех групп

Сравнивая результаты формирования навыка пространственного ориентирования у потомства свинец-индуцированных животных в трех группах можно сделать следующие выводы:

1. Наихудшие результаты показали животные контрольной группы, навык пространственного ориентирования так и не был установлен. Незначительное улучшение результатов в этой группе свидетельствует об адаптации животных к ВЛМ и снижению уровня стресса, а не о выработке навыка пространственного ориентирования.
2. Результаты экспериментальной группы 1 были средними. Они были значительно лучше, чем у контрольной группы, но хуже чем у экспериментальной группы 2. Особи этой группы так и не достигли уровня стабильного навыка пространственного ориентирования. Это свидетельствует о том, что производившаяся коррекция по факту беременности имеет положительный эффект, но является недостаточной для полной коррекции свинцовой интоксикации.
3. По результатам исследования экспериментальной группы 2 можно сказать, что благодаря подготовке к беременности (начало введения корректора за месяц до беременности) обучение пространственному

ориентированию проходило очень интенсивно, за первый месяц они добились двухмесячного результата экспериментальной группы 1, и за 2 месяца сформировали устойчивый навык пространственного ориентирования в ВЛМ. Это свидетельствует, о том, что данная схема введения корректора является наиболее эффективной и предпочтительной, для наилучшей коррекции свинцовой интоксикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Введение витаминов А и Е, на фоне хронической свинцовой интоксикации не могут служить коррекцией нарушений деятельности мозговых структур, ответственных за процессы научения пространственному ориентированию.
2. Введение аскорбиновой кислоты как корректора нейротоксического действия свинца мало эффективно.
3. Коррекция свинцовой интоксикации с помощью комплекса корректоров Ca^{2+} + эргокальциферол по факту беременности, в период беременности и лактации имеет положительный эффект, но является недостаточной для полной коррекции свинцовой интоксикации, так как в этом случае стойкий навык пространственного ориентирования не достигается.
4. Введение комплекса корректоров Ca^{2+} + эргокальциферол начиная за месяц до беременности, в период беременности и период лактации обеспечивает результат устойчивого формирования навыка пространственного ориентирования, что свидетельствует о полной коррекции свинцовой интоксикации.

Оценка полноты выполнения работы

Поставленные в работе цель и задачи решены полностью.

Выявленные в проведенном исследовании возможные пути коррекции нейротоксического действия свинца могут быть использованы при разработке путей профилактики формирующихся нарушений развития мозга.

Полученные результаты исследований находят отражение в курсах лекций по физиологии и валеологии, физиологии ЦНС и ВНД, экологии и здоровья человека для студентов биологических специальностей.

Список использованных источников

1. Грановский Э.И. Загрязнение окружающей среды и организма человека свинцом в Казахстане: Аналитический обзор. – Алматы, КАЗГОСИТИ, 1998.
2. Воронков Н.А. Экология - социальная, общая, прикладная., М.: Агар.,2001.
3. Bellinger D.C., Stiles, K.M., Needelman H.L. Low level lead exposure, intelligence, and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics*. – 1992; 90: 855-861.
4. Alexander L.M., A.Heaven, H.T. Delves, J.Moreton, M.J. Trenouth. Relative exposure of children to lead from dust and drinking water // *Archives of Environmental Health*. 1993.V.48.pp.392-400.
5. Kerper L.E., Hinkle P.M. Lead uptake in brain capillary endothelial cells: Activation by calcium store depletion // *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1997a. V.I 46.pp.127-133.
6. Tong S., von Schimming Y.E., Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions // *Bull World Health Organ*. 2000.V.78.pp.1068-1077.
7. Слажнёва Т.И. Окружающая среда и здоровье населения Павлодарской области// Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением.-Алматы.,1995.-№1.,с.75-77.
8. Bressler J.et al.Molecular mechanisms of k/lead neurotoxicity.*Neurochem Res.*,1999.,V.24.,p.595-600.
9. Полякова А.Н. и другие// Гигиена и санитария.,1995,№1,33-35с.
10. Activity report #45. Summary of Activities in Zlatna, Romania, 1994-1997: A Cross-Sectoral Approach to Environmental and Occupational Health Improvementts. – USAID, 1998.
11. Bradbury M.W., Deane R. Permeability of the blood-brain barrier to lead // *Neurotoxicology*.1993/V.14.pp.131-136.
12. Kerper L.E., Hinkle P.M. Cell uptake of lead is activated by depletion of intracellular calcium stores // *J. Biol. Chem*. 1997b. V.272.pp.8346-8352.
13. Morris R.G.M. Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat // *J.Neurosci. Methods*, 1984.V.I.pp. 47-60.
14. Legare M.E., Barhumi R., Hebert E., Bratton G.R., Burghart R.C., Tiffanicastiglioni E. Analysis of Pb⁺⁺ entry into cultured astroglia // *Toxicol. Sci*. 1998. V.46.pp.90-100.
15. Ескерова С.У. Гигиеническая оценка влияния экономического кризиса на здоровье рабочих свинцового производства. Дисс.к.м.н. 2001.
16. Brody D.J., Pirkle J.L., Kramer R.A. et al. Blood lead level in the US population. – *JAMA*. 1994; 272: 277-283
17. Жужжанова О.Т., Сабкаев О.С., Рахипбеков Т.К. Особенности современных тенденций динамики демографических процессов в Восточно-Казахстанской области// *Здравоохранение. Казахстана.*- 1995.,№1.,8-10с.

18. Lidsky T.I., J.S. Schneider. Lead neurotoxicity in children's basic mechanisms and clinical correlates // *Brain*. 2003. V.126. pp.5-19.
19. Lockitch, G. Perspectives on Lead toxicity // *Clin. Biochemistry*. –1993. - V.26. - P.371-381
20. Markovac J., Goldstein G.W. Pico molar concentrations of lead stimulate brain protein kinases C // *Nature*. – 1988. - V.334. - P. 71-73.
21. Braughler, J.M., L.A. Duncan, T. Goodman. Calcium enhances in vitro radical-induced damage to brain synaptosomes, mitochondria, and cultured spinal cord neurons // *J. Neurochem.*. – 1985. - V.45. - P.1288-1293
22. Байботчин С.А., Нищий Р.А. Султанбеков З.К. Гигиеническая оценка состояния воздушной среды на основных стационарных постах сотрудников ГАИ г. Усть-Каменогорска // *Здравоохранение Казахстана*, 1996. - №6., 36-37с.
23. Анартаева М.У. Менструальная функция у девочек, родившихся от матерей-работниц свинцового производства // *Здравоохранение Казахстана*, 1997, №1, 24-26с.
24. Динерман А.А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. М., 1980.
25. Markowitz M. Lead Poisoning // *Pediatrics in Review*, v. 21, no. 10, October, 2000.
26. Brown L.L., Schneider J.S., Lidsky T.I. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol.*, 1997., V.7., p.157-163.
27. Грацианская Л.Н., Разенцвиг Г.Э. Клиника профессиональных нейротоксикозов. М., 1961.
28. Дрогичина Э.Л. Профессиональные болезни нервной системы., М., 1968.
29. Balbus-Kornfeld J.M. et al. // *Occup. Environ. Med.*, 1995, V.52, N1., p.2-12.
30. White R.F. et al. // *Brit. J. Ind. Med.*, 1993, V.50. N7., p.613-622/
31. Baghurst R.A. et al. // *Epidemiology.*, 1995, V.6 N2., p.104-109.
32. Baranovska I. // *Ibid.*, N4., p.229-232.
33. Суппяляйнен А.М., Хенберг С. Перспективный контроль нейрофизиологического действия токсических веществ на организм. // *Матер. 3 научн. симп. Таллин.*, 1983, 19-20с.
34. Борзинова Ю.М., Образцова Р.Г. // *Всероссийский съезд неврологов. 7-й: Тезисы докладов.* - Нижний Новгород., 1995, 532с.
35. Yen J.N. et al. // *Brit. Environ. Med.*., 1995, V.52. N6., p.415-419.
36. Widmer H.R., Butikofer E.E. Schlumpf M., Lichtensteiger W. Pre- and postnatal lead exposure affects the serotonergic system in the immature rat brain // *Experientia*. – 1991. - N 5. - P.463-466.
37. Hotz M., Kniepmann K., Kohn L. Occupational therapy in pediatric lead exposure prevention // *Am. J. Occup. Ther.* – 1998. - No52 (1). - P.53-59.
38. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца (обзор литературы) // *Гигиена труда и проф. заболевания*. М. – 1991. - №6. - С.25-27.

39. Стычинская М.И. Исследование высшей нервной деятельности у больных хронической свинцовой интоксикацией // Труды института краевой патологии. Алма-Ата. - изд. АН КазССР. – 1960. - Т.8. - С.118-123
40. Baker E.L., White R.F., Pothier L.I. et al. Occupational lead neurotoxicity: Improvement in behavioral effects after reduction of exposure // Brit. J. industry. Med. – 1985. - V.42. - N8. - P.507-516.
41. Dotrauer H. Bleiexposition und psychische Leistungen Ein Diskussionsbeitrag zu Dosis - Wirkungsbeziehungen nach Kurzer Expositionsdauer // Z.gesamte Hyg. Und Grenzgeb. – 1990. - Bd.36. - N5. - P.271-273.
42. Donald J.M., Cutler M.G., Moore M.R., Bradley M. Effects of lead in the laboratory mouse. 2: development and social behavior after lifelong administration of a small dose of lead acetate in drinking fluid // Neuropharmacology. – 1986. - V.25. - N 2. - P.151-160.
43. Shigeta Sadayoshi, Aikawa Hiroyuki, Misawa Tetsuo et al. Strain difference in learning impairment in rats following lead. Administration during brain development // Tokai J. Exp. and Clin. Med. – 1986. - V.11. - N4. - P.241-247.
44. Ударцева Т.П. Механизмы адаптации к совместному действию загрязнителей окружающей среды и ограничения движений. Диссер... док. мед. наук: 14.00.16. - Алматы, КазНМУ им. С. Асфендиярова, 2002. – 246 с.
45. Flavell S.W., Cowan Ch.W, Tae-Kyung Kim, P.L. Greer, Vingxi Lin, S. Paradis, E.C. Griffin, L.S. Hu, Chinfei Chen, M.E. Greenberg. Activity-dependent regulation of MEF-2 transcription factors suppresses excitatory synaptic number // Science. – 2006. - V.311.- N.5763,. - P.1008-1012.
46. Радомская В. М., Виноградова Л. Н., Шафранский И.Е. Многозвеньевая защита организма в условиях экологического неблагополучия. Новые подходы в профилактике и лечении нарушений // Экология и здоровье человека. Тезисы докладов международной научно-практической конференции. Самара. - 1995. - С. 78-79.
47. Длин В.В., Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // Российский медицинский журнал. – 1997. - №6. - С.48-50.
48. Золотов П.А, Хмелевская Г.А., Хван П.А. Изменение генеративной функции организма животных в эксперименте при хронической ингаляционной загрузке пылью неорганических свинец содержащих веществ. // Токсикология новых химических веществ и гигиена труда при их производстве и применении // Сб. научн. тр. Ростовского гос. мед. института. Т.LXVII.- Ростов-на-Дону. - 1974. - С. 99-112
49. Березина О.В., Гоев А.А. Оценка токсичности некоторых тяжелых металлов методом поведенческой токсикологии // Гигиена и санитария. – 1982. - №1. - С. 42-46.
50. Clarkson T.W. Metal toxicity in the central nervous system // Environ- Health. Perspect. - 1988. - V.75. - P.59-61.

51. Alfano D.P., Petit T.L. Postnatal lead exposure and the cholinergic system // *Physiol. and Bihar.* – 1985. - V.34. - N 3. - P.449-455.
52. Massaro T.F. Chronic lead exposure and latent learning performance in the young adult rat // *Toxicologist.* – 1986. - V.6. - N 1. - P.101.
53. Ernhart C. B., Morrow-Tlucak M., Wolf A. W. et al. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: intelligence prior to school entry // *Neurological. and Teratol.* – 1989. - V.11. - N2. - P. 161-170.
54. Nation J. R., Frye G.D., von Stultz Jeannine, Bratton G.R. Effect of combined lead and cadmium exposure: changes in schedule-controlled responding and in dopamine, serotonin, and their metabolites // *Behave. Neurosis.* – 1989. – V. 103. – N 5. - P.1108 -1114.
55. Apostoli P. et al. // *Int. Arch. ocup. Environ. Health.*, 1988, V.61, N1-2., p.104-109.
56. Полякова А.Н. и другие // *Гигиена и санитария.*, 1995, №1, 33-35 с.
57. Bressler J.P., Goldstein G.W. Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol.*, 1991, p.479-484.
58. Faust D., J Brown. Moderately elevated blood lead level: Effects on neuropsychologic function of children // *Pediatrics.* – 1987. - V.80. - P.623-629.
59. Bellinger D.C. Epidemiologic approaches to characterizing the developmental neurotoxicity of lead // In: Yasuy M., MI Strong, K Ota, MA Verity (eds) *Mineral and metal neurotoxicity.* CRC Press, Inc., New York. - P. 275-283.
60. Cory-Slechta DA. Relationships between lead-induced learning impairments and changes of dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions // *Annual Review of Pharmacol. Toxicol.* – 1995. - V.35. - P.391-415.
61. Rice DC. Behavioral effects of lead: Commonalities between experimental and epidemiologic data // *Environ. Health Perspectives.* – 1996. - V. 104. - P. 337-351.
62. А.П.Пехов *Биология с основами экологии*, Москва, 2006 с.688. – с.153.
63. Емельянова Т.П. *Витамины и минеральные вещества: Полный справочник для врачей*, Москва, 2001, 576 с.
64. Sahay H.B., Mehrotra R., Sachdeva U., Bonerii A.K. Intracranial pressuravolume response in dog subjected to repeated infusion tests: An experimental study. // *Neurol. Res.* – 1990. - V.12. - No 3. - P. 176-180
65. Selvin-Testa Asia, Loper-Costa J.J., De Avinon A.C. Hessi, Saawedra J. Pecci. Astroglial alterations in rat hippocampus during chronic lead exposure // *GLIA.* – 1991. - V.4. - No 4. - P.384 -392.
66. Sourander P., Conradi N G, Lindh V. Accumulation of lead in the cerebellar white matter in leadexposed suckling rats. *Amicropixe Study* // *Acta Neurol. Scand.* – 1990. - V.81. - No 3. - P.256.
67. Feldman Robert. Neurological picture of lead poisoning // *J. Acta neurol. Scand.* – 1982. - V.66. - No92. - P.185 -199.
68. Genovese O.M., Sanz Olga, Conti Honorina, Battle Algira, Sica R.E.P. Potenciales evocados somatosensitivos en una poblacion cronicamente intoxicada con plomo // *Arg. Neuro-psiquiat.* – 1990 - V.48. - No1. - P. 78-81.

69. Kubota Kazufumi, Ito Shigeo, Ohta Toshio, Nakazato Yoshikazu, Ohga Akira. The inhibitory action of lead on mechanical responses of the proventricular smooth muscle in the chick // *Jap. J. Vet. Res.* – 1994. - V.42. - No3-4. - P. 109-117.
70. Inorganic lead // *Environ. Health Criteria.* – 1995. - No165. - P.1-300.
71. Chia S.E., Chia H.P., Ong C.N., Jeyaratnam J. Cumulative blood lead levels and nerve conduction parameters // *Ocup. Med.* – 1999. - V.46. - No1. – P. 59-64.
72. H.G., Kalimo H., Sourander P. Cerebellar capillarization in leadexposed suckling rats // *Acta. Neurol. Scand.* – 1990. - V81. - No3. - P.542.
73. Cheung B, Matsuo V, Raphan T. Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after nystagmus // *J. Physiol.* – 1977. - V270. - P.321-344.
74. Donaldson W.E., Knowles S.O. Is lead toxicosis a reflection of altered fatty acid composition of membranes. // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1993. - V.104. - P.377-379.
75. Lawton L.J., Donaldson W.E. Lead-induced tissue fatty acid alterations and lipid per oxidation // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1991. - V28. - P. 83-97.
76. Доцанова А.М. Состояние репродуктивной системы женщин, проживающих в хромовой биохимической провинции // Автореф. док. мед. наук. - Санкт-Петербург, 1996. - 32с.
77. Баранов А.А., Цыплякова Л.Д. Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка // *Педиатрия.* – 1991. - №2. - С. 5 -7.
78. Фридлянд И.Г. Гигиена женского труда. – 1995. - 208 с.
79. Пан А.Г., Школыгина Б.И., Сольский Я.П. Влияние на организм производственной пыли // *Гигиена женщины.* – Киев. – 1964. - С.107.
80. Аманджолова Р.С. Гигиена женщины на производстве. Алма-Ата, - 1975. - 81 с.
81. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М., Медицина. – 1979
82. Жумашева Г.Х. Коррекция свинецидуцированных нарушений функций головного мозга при помощи физических и химических адаптогенов. Автореф. ... канд. мед. наук. Алматы, 1999. - 23 с.
83. Гресс Л.И., Бенедиктов В.А. К вопросу о течении беременности, родов и послеродового периода у женщин, занятых в производстве цинка и свинца // *Материалы II съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов Казахстана. Т.2.* - Алма-Ата. – 1975. - С. 128-129.
84. Valentino M., Coppa G, Ruschioni A. Gravidanza in un'operaia esposta al piombo. // *Med. Lavoro.* – 1984. - N 4. - P. 296-299.
85. Ramstoeck E.R., Hoekstra W.G, Ganther H.E. Trial killed metabolism and lipid per oxidation in vivo in vitamin E and selenium-deficient rats, as measured by ethanol production // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1980. - V54. - P. 251-257.
86. Бережков Л.Ф., Бондаренко Н.М., Зуглер А.С. Динамика здоровья детей школьного возраста и значение медико-биологических факторов в его

- формировании // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1993. - №5. - С.8-19.
- 87.Блинкин С.А. «Иммунитет и здоровье», -М.: Знание. 1997г - С26-108
- 88.Карелин А.О., Ерунова Н.В. «Витамины», -М. Знание. 2002.г – С 57-207
- 89.Manton W.I. Total contribution of airborne lead to blood lead. // Brit. J. industry. Med. – 1985. – V.42. - No 3. - P. 168-172.
- 90.Yohanson L. Wide M. // Y bid. – 1986. - V.41. - No 2. - P.481-487.
- 91.Толчинская Н.С. Детородная функция у работниц свинцово-плавильного завода г. Чимкента. // Сб научн. работ КазНИИ охраны материнства и детства. Вып.4. - 1968. - С. 270-271.
- 92.Роуз С. Устройство памяти. Механизмы и модели. М., Мир. -1996
- 93.Гуминский А.А., Леонтьева Н.Н., Маринова Н.В.Руководство к лабораторным занятиям по общей и возрастной физиологии. М., Просвещение 1990., 7-10.
- 94.Егеубаев А.А. Крикавцов В.Т. Рекомендации по кормлению лабораторных животных. Алматы, 2002. - 10.
- 95.Shailesh Kumar M.V., Desiraju T. Regional alterations of brain biogenic amines and GABA glutamate levels in rats following chronic lead exposure during neonatal development. Arch. Toxicol. – 1990. - V.64. - No 4. - P.305-314
- 96.Гресс Л.Н. Генеративная функция у женщин свинцово-цинкового производства // II съезд акушеров-гинекологов Каз.ССР. - Алма-Ата. – 1977. - С. 165-166.
- 97.Толчинская Н.С. Менструальная, детородная функция гинекологическая заболеваемость у работниц некоторых предприятий свинцовой промышленности. Автореф. дис. канд. мед. Наук. - Ленинград, 1968. - 10 с.
- 98.Балтаева А.О. Изучение влияния неблагоприятных гигиено-экологических факторов на смертность детского населения (на материалах Восточно-Казахстанской области). Дисс. Канд. мед.наук.2001.
- 99.Литвинов Н.И., Ламентова Т.Г., Казачков В.И. Структурно-функциональные изменения в печени беременных крыс и их плодов при воздействии кадмия, бензола и нитрата свинца. // Гигиена и санитария. – 1991. - №5. - С.19-21.
100. Sahay H.B., Mehrotra R., Sachdeva U., Bonerii A.K. Intracranial pressuravolume response in dog subjected to repeated infusion tests: An experimental study. // Neurol. Res. – 1990. - V.12. - No 3. - P. 176-180.
101. Chandra S.V., Murthy R.C., Saxena D.K., Lal D. Effects of pre-and postnatal combined exposure Pb and mn on brain development in rats // Industry. Hits.-1983. - V21. – N41. - P. 273-279.
102. Фоменко В.Н., Глушенко В.Л., Катосова Л.Д. и др. К вопросу о мутагенном и гонадотропном действии свинца // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1982. - №10. - С. 38-41.

103. Тарабаева Г.И. Действие свинца на мужские и женские половые железы (в эксперименте) // Тр. Казахск. ин-та краевой патологии. Алма-Ата, 1970. - Т.8. - С.101-117.
104. Мамашева Л.Л., Ермошенко Б.Г., Монастырский О.А. Влияние экологических факторов на беременность // Вести Рос. ассоц. ак. – гинек.. –1996. № 2. - С. 38-41.
105. Mihnerowicz Halina. Concentration of metals, ceruloplasmin, metallothionein and activity of N-acetyl - D-glucosaminidase and gamma-glutamyltransferase in pregnant women who smoke and is their environmental exposure in the Copper Basin // Int. J. Occup. Med - and Environ. Health. – 1997. - V.10. - N 3. - P. 273 – 282.
106. Мамынова Т.Ж. Изучение состояния здоровья детей от 3-х до 6-и лет, проживающих в районах с повышенным содержанием Pb в окружающей среде. Дисс... к.м.н., 14.00.09, Шымкент, Каз.- тур. ун-т им. Х.А. Ясави. – 2003. - 105 с.
107. Man E.B., Brown J.F., Serunian S.A. Maternal hypothyroxinemia psychoneurological deficits of pregnancy // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1991. -V.21. - N 4. - P.27-239.
108. Chen X.C., Waag W.G., Yan H.C. Studies on iron deficiency anemia, rickets and zinc deficiency // Prog. Food. Nutr. Sci. – 1992. - V.16. - N 4. - P.263.