

В монографии показана зависимость поражения мозговых механизмов пространственной ориентации, научения и памяти от дозы токсиканта при хроническом отравлении свинцом. Установлена степень устойчивости адаптации от индивидуальной двигательной активности животных и ее изменения при свинцовой интоксикации. Более чувствительными к действию интоксиканта являются большие полушария головного мозга, особенно у животных с низкой двигательной активностью.

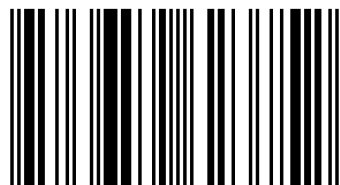


Оксана Хлущевская

Возрастные особенности адаптации организма к воздействию свинца



Хлущевская Оксана Анатольевна, кандидат биологических наук, член-корр. МАИН, Инновационный Евразийский университет, доцент, Павлодар. Соавтор монографий «Основы нейробиологии» и «Психофизиологические основы адаптации». Ответственный исполнитель проекта: биологические проблемы адаптации, коррекция токсикогенных нарушений поведения животных.



978-3-659-62375-2

Оксана Хлущевская

**Возрастные особенности адаптации организма к воздействию
свинца**

Оксана Хлущевская

**Возрастные особенности адаптации
организма к воздействию свинца**

LAP LAMBERT Academic Publishing

Impressum / Выходные данные

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: www.ingimage.com

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

OmniScriptum GmbH & Co. KG

Heinrich-Böcking-Str. 6-8, 66121 Saarbrücken, Deutschland / Германия

Email / электронная почта: info@lap-publishing.com

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

ISBN: 978-3-659-62375-2

Copyright / АВТОРСКОЕ ПРАВО © 2014 OmniScriptum GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1 АДАПТАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	7
1.1 Пути поступления свинца в атмосферу, в организм и его действие	10
<i>1.1.1 Источники и пути поступления свинца в атмосферу</i>	10
<i>1.1.2 Пути поступления и токсическое влияние свинца на организм</i>	19
<i>1.1.3 Свинец и кровь</i>	29
<i>1.1.4 Свинец и желудочно-кишечный тракт</i>	31
<i>1.1.5 Свинец и сердечно-сосудистая система</i>	32
<i>1.1.6 Нефротоксичность свинца</i>	33
<i>1.1.7 Нейротоксическое действие свинца</i>	35
<i>1.1.8 Патогенетические механизмы влияния свинца на деятельность нервной системы</i>	39
<i>1.1.9 Под влиянием свинца изменяется высшая нервная деятельность</i>	42
1.2 Влияние свинца на организм женщины, ее репродуктивную способность и потомство	46
1.3 Влияние свинца на организм детей	55
1.4 Молекулярные механизмы нейротоксичности свинца: влияние на центральную нервную систему	69
<i>1.4.1 Свинец и другие металлы</i>	71
<i>1.4.2 Действие свинца на кальций-зависимые процессы</i>	72
<i>1.4.3 Действие свинца на протеинкиназу C</i>	73
<i>1.4.4 Зависимость воздействия свинца от его концентрации</i>	74
<i>1.4.5 Накопление свинца в различных участках головного мозга</i>	76
<i>1.4.6 Свинец и апоптоз</i>	76

1.4.7 Свинец как конкурент кальция..... 78

2 МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СВИНЦА..... 80

2.1 Влияние свинцовой интоксикации на пространственное ориентирование животных..... 84

2.1.1 Пространственное ориентирование и индивидуальная двигательная активность животных при экспозиции малыми дозами свинца..... 84

2.1.2 Возрастные и половые особенности пространственного ориентирования животных при острой свинцовой интоксикации..... 104

2.2 Двигательная активность и научение пространственному ориентированию животных, индуцированных малыми дозами свинца в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе..... 109

2.2.1 Морфологические особенности животных, подвергшихся в пренатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца..... 112

2.2.2 Индивидуальная двигательная активность потомства, подвергшегося в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца..... 115

2.2.3 Научение пространственному ориентированию потомства, подвергшегося в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца..... 117

2.3 Содержание свинца в головном мозге животных после хронической свинцовой интоксикации 120

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИТЕРАТУРА

ВВЕДЕНИЕ

Производственная деятельность человека повлекла за собой тяжёлые последствия - загрязнение экологической системы планеты токсическими веществами. Известно, что одно из них – свинец и его соединения – очень опасно для человека. В результате активной социально преобразующей деятельности человека атмосфера, почва, водоемы многих регионов Казахстана содержат избыток свинца, признанного научным комитетом ООН одним из приоритетных загрязнителей, требующих первоочередного контроля [12].

Исходя из реальной экологической ситуации, характерной для крупных городов, особенно в странах третьего мира, понимание всей серьезности последствий острой и хронической свинцовой интоксикации на здоровье популяции остается острой проблемой.

Человек, попадая в неблагоприятные условия, способен некоторое время качественно и безошибочно выполнять какую-либо деятельность, хотя при этом не исключаются изменения его функционального состояния. Эти компенсаторно-приспособительные реакции человеческого организма позволяют человеку продолжать биологическое существование в неблагоприятных условиях.

Необходимо отметить, что в отличие от органических соединений, свинец не разрушается, а накапливается в воде, в почве, в организме. Поэтому цена такой компенсации чрезвычайно велика, что служит еще одним свидетельством проблемы, требующей изучения влияния свинца и его солей на здоровье человека и отдаленных последствий воздействия малых доз этого ксенобиотика.

Изучение адаптационных реакций организма с различным уровнем двигательной активности на поступление солей свинца так же 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 с ее рефлекторными механизмами. 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 реагировать на различные воздействия факторов окружающей среды. К наиболее сложным проявлениям мозговой деятельности относится 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.

Мерой опасности загрязнения окружающей среды для здоровья человека являются показатели репродуктивной функции, состояние новорожденного, функциональные возможности его нервной системы. В этой связи особую актуальность приобретает изучение чувствительности женского организма к свинцу в период беременности, а потомства – к опосредованным (через плаценту) отрицательным влияниям внешней среды.

В обычных условиях человек, как правило, подвергается одновременному влиянию нескольких этиологических факторов, изолированное патогенное воздействие практически не имеет места. Проблема воздействия свинца в условиях различной двигательной активности актуальна для жителей разных профессий крупных городов. Между тем проблема комбинированного влияния повреждающих факторов при длительных дозированных экспозициях малых доз свинца животным разного пола и возраста и уровень его накопления и распределения в структурах мозга остается еще мало разработанным.

Настоящая работа посвящена выявлению общих закономерностей процесса адаптации к воздействию свинца у животных разного пола и возраста в зависимости от уровня двигательной активности.

С этой целью в эксперименте на белых беспородных лабораторных крысах обоего пола, одномесячных и половозрелых, а так же крысятах, индуцированных свинцом в пренатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза, проведены серии экспериментов: исследование индивидуальной двигательной активности у интактных животных разного пола и возраста; научение пространственному ориентированию; изучение динамики формирования навыка пространственного ориентирования у крыс с разным уровнем активности при ежедневном введении малых доз нитрата свинца (0,0015 мг/кг массы тела), соответствующих ПДК и однократное введение ударных доз (50 мг/кг); формирование навыка пространственного ориентирования, изучение индивидуальной двигательной активности крысят, подвергшихся экспозиции нитратом свинца (0,0015 мг/кг массы тела) в пренатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза; определение содержания свинца в мозге животных, подвергшихся хронической свинцовой интоксикации в пренатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза, а также в 1-месячном возрасте.

Опытные животные исследовались одновременно с контрольными для исключения влияния на изучаемые показатели суточных биоритмов и сезонных норм. Эксперименты носили подострый и хронический характер.

Изучение индивидуальной двигательной активности проводили в приподнятом крестообразном лабиринте, формирование навыка пространственного ориентирования у крыс осуществляли в водном лабиринте Морриса (ВЛМ), концентрацию свинца в пробах головного мозга определяли методом атомной спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой.

Полученные цифровые данные математически обрабатывались, опыт сравнивался с соответствующим контролем и нередко с исходными

показателями для устранения возрастных особенностей нормы. Оценка достоверности проводилась с использованием критерия t -Стьюдента при уровне значимости $P \leq 0,05$.

Цель этой работы будет достигнута, если книга поможет научным работникам, преподавателям вузов заинтересоваться проблемами адаптации, увидеть и глубже осмыслить защитно-компенсаторные реакции организма в неблагоприятных условиях свинцовой интоксикации, цена которой чрезвычайно велика.

1 АДАПТАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Адаптация - одно из фундаментальных свойств биологических систем. Способность системы приспосабливаться к изменению внешних условий может рассматриваться как важнейшая характеристика её нормального функционирования. Потеря такой способности, как правило, свидетельствует о возникновении патологического состояния.

Исследование особенностей протекания адаптивных процессов во многом представляет собой эффективный путь к познанию различных механизмов регулирования тех или иных функций биологической системы.

В последние годы проблема адаптации обсуждается широко и с различных точек зрения. Существует три аспекта адаптации: физиологический, биохимический и структурный. Однако многие существенные закономерности адаптивных процессов изучены недостаточно.

Адаптация или приспособление к условиям существования - одно из основополагающих качеств живой материи. Оно настолько всеобъемлюще, что отождествляется с самим понятием жизни. Начиная с момента рождения, организм внезапно попадает в совершенно новые для себя условия и вынужден приспособить к ним деятельность всех своих органов и систем. В дальнейшем в ходе индивидуального развития факторы, действующие на организм, непрерывно видоизменяются, порой приобретая необычайную силу или необычайный характер, что требует постоянных функциональных перестроек. Таким образом, процесс приспособления организма к общеприродным (климатогеографическим, производственным и социальным) условиям представляет собой универсальное явление. Под адаптацией понимают все виды врожденной и приобретенной приспособительной деятельности человека, которые обеспечиваются определенными физиологическими реакциями, происходящими на клеточном, органном, системном и организменном уровнях.

В литературе адаптацией называют как процессы и явления приспособления к жизни индивидуума, так и изменения в организмах целых популяций на протяжении их существования. Таким образом, проблема необычайно широка и многогранна. Адаптация является «смежной» и имеет значение и для физиологов, валеологов, патологоанатомов, биохимиков, социологов, экологов, которые с позиций специфики своей специальности рассматривают структурные, физиологические, молекулярно-генетические, экологические основы процесса адаптации. Очевидно, только в комплексе возможно исследование адаптивных процессов во взаимосвязи с такими понятиями, как здоровье и болезнь.

Представление об адаптивных особенностях организма здорового человека, его резервах и понимание механизмов нарушений этих особенностей при патологии должно лежать в основе биологического мышления каждого специалиста.

Экологические проблемы адаптации приобрели особую актуальность в последние десятилетия [1]. Загрязнение окружающей среды как результат активной социально-преобразующей деятельности человека затрагивает атмосферу не только отдельных регионов, но и биосферу в целом, то есть носит глобальный характер. Казахстан не является исключением, где экологическая ситуация в большинстве районов оценивается как опасная [2]. Основным источником загрязнения окружающей среды в республике – добывающие производства, предприятия химической промышленности, энергетики, цветной и черной металлургии, строительных материалов и агропромышленного комплекса [3]. Здоровье населения связано с комплексом экологических проблем [4].

Около 70% загрязняющих веществ воздушной массы города, в том числе свинец, попадают в атмосферу с выхлопными газами автотранспорта. Каждая автомашина выделяет в атмосферу от 1 до 2 кг свинца, если работают на этилированном бензине [5]. С отработанными газами автомобильный транспорт

выбрасывает в воздух до 200 различных химических веществ [6]. Выбросы автомобилей опасны, так как они сразу поступают в активную зону биосферы и непосредственно в приземный слой, где скорость ветра незначительна и газы плохо рассеиваются. У работников ГАИ, находящихся в очагах газопылевыделений, отмечена повышенная заболеваемость болезнями органов дыхания, нервной системы, органов кровообращения [7]. В эксперименте показано, что выхлопные газы дизеля в дозе 20-21 мг/м³ по уровню СО, являясь поликомпонентными загрязнителями окружающей среды оказывают выраженное токсическое влияние на организм, в патогенезе которого имеют существенное значение изменения всей функциональной системы кислородообеспечения организма: внешнего дыхания, транспорта кислорода кровью, тканевого дыхания [8].

Для Казахстана характерно загрязнение окружающей среды соединениями свинца, поступающими в организм человека и животных через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт. Кроме того, определенный контингент населения имеет профессиональный контакт со свинцом [9].

Свинец – типичный рассеянный элемент, содержащийся в определенных количествах во всех компонентах окружающей среды: в горных породах, в почве, в природных водах и в атмосфере.

Результаты молекулярных исследований последних лет [10] позволяют предположить, что свинец в исчезающе малых концентрациях, – субнанолярных, нанолярных и микролярных, – включается в нормальные процессы обмена веществ в живом организме, будучи одним из естественных химических элементов природной среды. Драматизм ситуации, связанной со свинцом, заключается в присущей живым организмам способности аккумулировать свинец, поступающий в организм хронически даже в малых дозах, вызывая широкий спектр негативных эффектов: поражение нервной, эндокринной, кроветворной систем, тератогенное воздействие на

плод, задержка внутриутробного развития, увеличение периода адаптации новорожденных.

1.1 Пути поступления свинца в атмосферу, в организм и его действие

1.1.1 Источники и пути поступления свинца в атмосферу

Интерес к свинцу в медицине и биологии определяется почти исключительно его свойствами как кумулятивного яда, известного человечеству свыше 4000 лет. Отравление этим элементом было знакомо людям еще в античном мире как сатурнизм или плюмбизм, отдельные клинические признаки которого были описаны Гиппократом в 370 г. до новой эры. Использование свинца в древнем Риме достигало 4 кг в год на душу населения, что сопоставимо с современным потреблением этого элемента в США—6 кг в год. Свинец использовали главным образом при строительстве акведуков и изготовлении водопроводных труб, лужений бронзовых котлов для варки пищи и придания ей сладости. Вина и соки также изготавливали в посуде со свинцовым покрытием, что улучшало их вкус. Широкое применение свинца в быту древних римлян, несомненно, влекло за собой загрязнение их пищи и напитков этим элементом. Существует даже гипотеза, согласно которой упадок Римской империи в значительной мере обусловлен отравлением ее граждан свинцом. Этот взгляд подтверждается данными о высоком содержании свинца в костных останках римлян и особенно римских патрициев.

Первые документированные случаи массового свинцового токсикоза относятся к XVI веку. Наиболее значительные из них имели место в Амстердаме, где население пило водопроводную воду, загрязненную свинцом, и в графстве Девоншир (Англия), где при изготовлении сидра использовали прессы и посуду, покрытые свинцом.

Впервые обобщение данных о содержании свинца в окружающей среде и его влиянии на здоровье населения приведено в специальном Докладе, подготовленном межведомственной группой специалистов в 1997 году. В нём отмечается большая социально-экологическая значимость этого вопроса и необходимость реализации мер по снижению загрязнения и проведению профилактических мероприятий [11].

В настоящее время свинец вызывает повышенный интерес как приоритетный загрязнитель окружающей среды, ежегодные промышленные и транспортные выбросы которого превышают 400000 т, угрожая здоровью миллионов людей, особенно детей. Всасывание этого микроэлемента из пищеварительного тракта у детей происходит в 3 раза интенсивнее, чем у взрослых [12].

Свинец, несомненно, является нормальной составной частью в органах и тканях животных - рыб, птиц и млекопитающих. В крови быка содержание свинца - 0.05 мг на 1 л. крови. Очень большое количество свинца обнаружено в слизистой оболочке языка - 3.2 мг, в мозгу - 1.12 мг на 1кг свежего органа, а в организме человека в среднем в количестве 1 мг. на 1кг. веса тела. Независимо от путей поступления свинец обнаруживается во всех органах и тканях, но наиболее высокий уровень его определяется в костях - 41%, почках - 11%. Затем депонирование идёт в следующем порядке: печень, кровь, селезёнка, мышцы, мозг [13, 14]. Содержание свинца в костях подтверждается и другими авторами [15, 16, 17]. Из органов наибольшее количество находится в трубчатых костях. С возрастом это количество увеличивается. В крови здоровых людей содержание свинца может колебаться от 0.01 до 0.06 мг в 100 мл крови.

В пищевых продуктах содержание свинца колеблется в пределах 0.02 - 3 мг/кг свежего вещества, в питьевой воде 0.01 - 0.03 мг/л и в атмосфере 0.3—0.1 мкг/м³.

Основными факторами риска воздействия свинца на организм человека являются: уровни загрязнения воздуха, почв и питьевой воды.

Направления использования свинца могут быть классифицированы в соответствии с отраслями применения следующим образом:

- транспорт: производство аккумуляторов, припои;
- строительная промышленность: изоляционные материалы, трубы, кровельные материалы, радиационные экраны, припои;
- электроника, связь, электротехническая промышленность: оболочка кабелей, лампы, телевизионные трубки и др.;
- машиностроение: оборудование для химической промышленности, припои, трубы и др.;
- химическая промышленность: краски и пигменты, производство керамики и стёкол, пластмасс;
- другие отрасли: производство боеприпасов, полиграфия и др.

Промышленные (стационарные) источники свинца представлены предприятиями горнодобывающей, металлургической и химической промышленности, аккумуляторными заводами, лакокрасочными и полиграфическими производствами, машиностроительными и мусоросжигательными заводами, предприятиями стройиндустрии и др. 30 - 40% выплавляемого свинца идёт на производство свинцовых батарей, почти 50% - на приготовление красок, химикатов, сплавов, оболочки кабелей, экранов радиационной защиты.

Выбросы свинца - один из мощных видов загрязнения окружающей среды.

Глобальные поступления свинца из природных источников (в тысячах тонн в год)

Природный источник	Диапазон	Среднее
Переносимые ветром частицы пыли	0,3 -7,5	3,9
Аэрозоль морской пыли	0,02-2,8	1,4
Вулканы	0,54-6,0	3,3
Лесные пожары	0,06-3,8	1,9
Биогенные континентальные частицы	0,02-2,5	1,3
Биогенные континентальные летучие вещества	0,01 -0,38	0,2
Биогенные морские источники	0,02 - 0,45	0,24
Общая эмиссия	0,09 - 23	12,0

Из таблицы видно, что из природных источников поступает в год около 12,0 тыс. тонн свинца [12]. В то же время из антропогенных источников почти, как было показано выше, 400000 тонн.

По данным Госкомстата России (1995г.) в целом по всем отраслям и видам деятельности выбросы в атмосферу составили 615,5 т. свинца, сбросы в водные объекты - 50, 5 т., образовалось отходов 1864056 т., в т.ч. цветная металлургия дала соответственно: 660т., 0,64т., 900т.; химическая, нефтехимическая и нефтеперерабатывающая промышленность: 0,94, 9,55, 725т.; автотранспорт: 4000т., 1000т., 60000т. По оценкам специалистов количество свинцовых отходов возрастает примерно на 4% в год.

Экологическая обстановка во многих регионах Казахстана имеет стойкую тенденцию значительного ухудшения. А в некоторых она достигла

катастрофического уровня. Наиболее значимы проблемы Семипалатинского и Аральского регионов, получившие международный резонанс, а Восточно-Казахстанская область объявлена зоной экологического бедствия. Казахстан, по территории входящий в десятку самых крупных стран мирового сообщества, в настоящее время по всем параметрам относится к экологически более уязвимым. В стране в год на душу населения добывается около 50 т. веществ (в Европе на порядок меньше). Из этого количества до 93-95% выбрасывается в окружающую среду в качестве отходов производства и потребления, которые представляют угрозу здоровью населения. В отвалах республики накоплено свыше 20 млрд. т. промышленных отходов из которых каждая 10 тонна является токсичной. В республике добывается свыше 300 видов полезных ископаемых. Здесь сосредоточены глобальные запасы хромовых руд (около 30% мировых), марганца и урана (25%), свинца (19%), меди и железа - по 10%. На Казахстан приходится более половины опаснейших, техногенных свинцовых провинций бывшего СССР. Именно в сырье - весь перечень экологически опасных и вредных для здоровья населения тяжёлых металлов и других загрязнителей [18, 19].

Только от стационарных источников промышленности выбросы в атмосферу за год составляют свыше 250 кг вредных загрязнителей на человека, от автотранспорта - 50 кг. Выбросы в гидросферу достигают 240 м³ вредных промышленных и коммунально-бытовых стоков.

Существенным фактором, определяющим загрязнение территории Казахстана, так же как и любого государства, является трансграничный перенос веществ. На всей территории Республики проявляется тенденция к ускорению процесса опустынивания. В целом площадь опустыненных земель составляет 179,9 млн. га или более 60% территории страны [18, 20].

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

В годы существования Советского Союза регион использовался и как военно-космический полигон. Недра осваивались нерационально, экстенсивным методом, что уже в то время способствовало образованию на территории республики экологически уязвимых зон. После обретения Казахстаном экономического и политического суверенитета продолжается форсированное промышленное освоение её природных богатств, включая новые месторождения, которые находятся вблизи населенных пунктов, теперь преимущественно иностранными инвесторами. Вследствие этого происходят неконтролируемые 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. Такое положение вызывает обоснованную тревогу как со стороны государственных органов сферы охраны окружающей среды, в том числе системы здравоохранения, так и населения. Изложенное требует проведения комплексных исследований по установлению факторов риска и определению качества окружающей среды и влияния его на состояние здоровья населения, прежде всего детского.

За последние годы в республике выполнено значительное количество работ, связанных с совершенствованием методологических и методических аспектов исследования, а также оценки состояния окружающей среды и здоровья населения. Проведены комплексные эколого-гигиенические исследования в различных регионах республики. В этих исследованиях установлены региональные особенности экологических факторов среды обитания человека и состояния здоровья населения.

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 неэкологичных технологий, непродуманное вовлечение в хозяйственный оборот водно-земельных ресурсов, просчеты в проектировании ряда промышленных и природоохранных объектов и т.д. Так, неразумное регулирование стока рек Сырдарья и Амударья привело к резкому осложнению экологической обстановки в регионах Аральского моря. Уровень его к настоящему времени катастрофически снизился, солевая пыль с высохшего дна моря, поднимаемая и разносимая ветром, приводит в негодность плодородные земли. Вода высоко минерализована, загрязнена пестицидами и становится всё менее пригодной для питья, способствуя высокому уровню общей заболеваемости и смертности населения, в том числе и детского [21, 22, 18, 19].

Свинцовая промышленность - одна из отраслей народного хозяйства Республики Казахстан. В Республике раньше производилось 2/3 свинца, производимого всеми республикам СНГ. В Казахстане и сейчас насчитывается свыше десятка действующих месторождений и перерабатывающих предприятий (Южно-Казахстанское свинцово-цинковое месторождение, Текелийское месторождение, Коксу, Зыряновский свинцовый комбинат, Шымкентский свинцовый завод, Лениногорский полиметаллический комбинат, Усть-Каменогорский свинцово-цинковый завод). Промышленная добыча и выплавка свинецсодержащей руды, рафинирование, производство содержащих свинец соединений и изделий обуславливают образование и поступление свинецсодержащей пыли, аэрозолей и ионов в воздух производственных помещений, что вызывает свинцовую интоксикацию у рабочих [23, 24] и жителей прилегающих районов [25-27].

Предельно допустимая концентрация свинца и его органических соединений в воздухе производственных помещений составляет 0,01 мг/м. Эти показатели в десятки и даже в сотни раз превышены в воздухе рабочих

помещений свинцового завода Лениногорского полиметаллического комбината и Усть-Каменогорского свинцово-цинкового комбината [28].

Проблема загрязнения тяжелыми металлами природной зоны промышленных городов, особенно свинцом автотранспортного происхождения является особенно актуальной [29].

Рост автомобилестроения и интенсивность их применения достигли такого уровня, что в настоящее время автомобильный транспорт стал основным источником загрязнения окружающей среды.

При сжигании бензина с антидетонационными присадками в двигателях внутреннего сгорания происходит образование галогенных, оксигалогенных и оксидных соединений свинца, поступающих в атмосферу с выхлопными газами в виде аэрозолей. В результате взаимодействия свинца с газами в атмосфере образуются карбонаты, оксикарбонаты и оксиды [30-32]. Если естественная концентрация свинца в атмосфере воздуха составляет около $0,5 \text{ мкг/м}^3$, то в городах с интенсивным загрязнением от автомобильного транспорта она достигает $2,4 - 5,9 \text{ мкг/м}^3$ [33-35].

Во всем мире свинцовое загрязнение окружающей среды признается одной из главных проблем экологии и здоровья населения. Следует подчеркнуть, что токсическое действие свинца на организм испытывают не только люди связанные со свинцовым производством, но и те, которые проживают вблизи от них. Концентрация свинца в организме городского населения значительно выше, чем у людей, проживающих в сельской местности. Ситуация усугубляется выбросами автомобильного транспорта, которые распространяются на поверхности земли в зоне дыхания человека [36].

В атмосферном воздухе населённых пунктов свинец присутствует в трёх основных формах. Первая и наиболее значимая по объёму - это неорганические соединения металла, в основном адсорбированные на подвижных пылевых частицах. Вторая форма представлена аэрозолями тетраэтилсвинца, содержащегося в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания.

Органические соединения свинца - третья форма - также адсорбирована на пылевых частицах. Эта форма металла обычно составляет не более 1% всего свинца, присутствующего в атмосферном воздухе наиболее токсична, но обладает меньшей кумулятивной способностью. В городской пыли свинец в основном находится в виде неорганических соединений, и его концентрации зависят от интенсивности источников загрязнения окружающей среды.

По данным ВОЗ, ежегодное выделение свинца в атмосферу в связи с деятельностью человека оценивается в 600 тыс. тонн, из которых $\frac{2}{3}$ поступает с выхлопными газами автотранспорта [37]. Серьёзную опасность интоксикации свинцом представляет использование этилированного бензина, где в качестве присадки применяется тетраэтилсвинец. В городах с развитым автотранспортом содержание свинца в волосах жителей превышает ПДК в 3,5 раза, а г. Алматы - в 3,7 раза [33, 28, 38].

Проблемы экологического неблагополучия актуальны и для города Павлодара, хотя этот город не относится к экологически кризисным зонам, и для Павлодарской области в целом [19, 20, 39]. Рядом, в непосредственной близости от города, работают крупные промышленные предприятия: химический завод, нефтеперерабатывающий и алюминиевый заводы, литейное производство бывшего тракторного завода, обеспечивают город теплом и электроэнергией ТЭЦ-1, ТЭЦ-2, ТЭЦ-3. В 150 километрах действуют Экибастузская ГРЭС и в 30 километрах - Аксуский ферросплавный завод. С резко увеличившимся количеством автомобильного транспорта, а их насчитывается 48000 единиц, увеличилось количество автозаправочных станций. По прогнозам специалистов увеличение автотранспорта в ближайшие годы планируется до 5000 единиц в год, причём транспорта старого, завезённого из дальнего зарубежья.

В связи с возобновлением строительства жилья и улучшением дорог, начали работу комбинаты по производству железобетонных изделий, построены мобильные асфальтные заводы, сжигающие жидкое топливо, но,

практически, не имеющие никаких очистных устройств. В результате сухого осаждения или с осадками свинец поступает и накапливается в почве, растениях, воде, что обуславливает повышение его содержания в продуктах питания человека, кроме того, свинец в значительных количествах поступает в питьевую воду из деталей водопроводной сети [40, 30]. Курение, использование косметики, глазированной посуды, и особенно краски, часто приводят к бытовым отравлениям [139, 30, 31, 32]. Свинец является одним из наиболее токсичных металлов, включенных в списки приоритетных загрязнителей ряда международных организаций, в том числе ВОЗ, комиссии ООН по окружающей среде (ЮНЕП), американского агентства по контролю за заболеваниями (СОО) и аналогичных государственных организаций в других странах. В большинстве индустриально развитых стран (США, Великобритания, Германия, Дания, Австралия и других) проведены крупные государственные программы по оценке степени загрязнения окружающей среды свинцом и его влиянию на здоровье детского населения.

Основные результаты исследований по оценке токсичности свинца и эколого-эпидемиологических работ приведены в докладах Комитета экспертов ВОЗ [37]. Кроме этих изданий, согласованная позиция экспертов ВОЗ отражена в руководствах по оценке качества атмосферного воздуха и качества питьевой воды [32, 41].

1.1.2 Пути поступления и токсическое влияние свинца на организм

Свинец и его соединения поступают в организм через дыхательные пути, пищеварительный тракт, кожу, слизистые оболочки, а также с пищей и водой. Основным путём поступления свинца в организм является пищеварительный тракт. Организм поглощает 10% свинца, поступающего с водой и пищей, в основном растительного происхождения и 30% – с атмосферным воздухом. Поступление свинца с продуктами питания зависит от особенностей питания,

степени загрязнения окружающей среды, места проживания, набора пищевых продуктов [42, 43].

Считается, что в организм лиц, не подвергшихся профессиональному воздействию свинца, ежедневно поступает от 100 мкг до 300 мкг свинца. Главным источником является пища и вода, но через дыхательные пути вместе с загрязнённым городским воздухом в организм может поступать до 20 мкг свинца [44,45].

Независимо от путей поступления свинец обнаруживается во всех органах и тканях, но наиболее высокий уровень его определяется в костях - 11%. Затем депонирование идёт в следующем порядке: печень, кровь, селезёнка, мышцы, и мозг [46,47]. Содержание свинца в организме подтверждается и другими авторами [48-50].

Всасывание соединений этого металла зависит в первую очередь от их растворимости и составляет 5-15% от его содержания в рационе. Хорошо усваивается свинец в виде ацетата, хлорида, окиси и тетраэтила. Менее растворим хромат, сульфид, сульфат и карбонат свинца. Часть свинца, поступающего с пищей, превращается в хлорид и комплексы с желчными кислотами, которые всасываются как таковые. Желчь стимулирует транспорт свинца через эпителий слизистой оболочки, а аскорбиновая кислота и цистеин повышают растворимость и всасывание этого элемента [51].

Свинец - яд, действующий на все живое, вызывающий изменения особенно в нервной системе, крови и сосудах. Активно влияет на синтез белка, энергетический баланс клетки и ее генетический аппарат. Многие факты говорят в пользу денатурационного механизма действия свинца. Он подавляет ферментативные процессы превращения порфиринов и инкорпорацию железа в протопорфирин с образованием гема [39]. Дети более чувствительны к свинцу, чем взрослые [52].

Все соединения свинца действуют в общем сходно. Разница в токсичности объясняется в основном неодинаковой растворимостью их в жидкостях

организма, в частности, в желудочном соке. Труднорастворимые соединения свинца подвергаются в кишечнике изменениям, в результате чего их растворимость и всасываемость сильно повышаются. Растворимость $PbCO_3$, PbO в крови выше, нежели в воде. Боросиликат свинца нерастворим в воде, тем не менее, в печени и костях отравляемых животных обнаруживается свинец. То же самое относится к PbS , который при поступлении в организм через дыхательные пути вызывал у белых крыс и морских свинок симптомы хронического отравления, характерные для отравления другими соединениями свинца [53,54].

Свинец может вызвать токсические эффекты при относительно низких уровнях воздействия, которые раньше считались безопасными. Свинец, являясь политропным ядом, нарушает целостность мембран посредством индукции свободно - радикального окисления липидов и связывания с фосфатными, карбоксильными и сульфгидрильными группами мембран, снижает их устойчивость к соматическому шоку и приводит к истощению антиоксидантного потенциала организма [55].

В работе Ф Ландриган (1991) дана характеристика воздействия свинца на организм взрослого человека [56]. Автор указывает на то, что свинец в относительно низких дозах оказывает вредное влияние на здоровье. Это влияние при обычных клинических осмотрах не проявляется. Такое действие химических веществ получило название - субклинической токсичности и ее можно обнаружить только с помощью эпидемиологических и лабораторных исследований [57-60]. Свинец повреждает биосинтез гема и ускоряет разрушение эритроцитов. Угнетение биосинтеза гема обусловлено торможением цитоплазматической дегидратазы, аминоклевулиновой кислоты [61]. Мышечные параличи разгибателей с вялым свисанием кисти или стоп издавна считались классическим признаком отравления свинцом. Также наблюдаются ухудшения функции визуального восприятия и визуально - двигательной координации. Свинец обладает почечной токсичностью, то есть

вызывает хроническую нефропатию что в дальнейшем приводит к почечной недостаточности [62,63]. Свинец в больших дозах оказывает отрицательное воздействие на репродуктивную систему экспериментальных животных. Результаты исследований некоторых авторов показали, что при относительно высоких дозах свинец уменьшает количество спермы у рабочих мужского пола. Токсикологические исследования также свидетельствуют о связи между усиленной абсорбцией свинца и гипертонией. Видимо, это связано с токсическим действием свинца на гладкую мускулатуру сосудов [64,65].

Токсичность свинца зависит от его формы, поступающей в организм человека. Известны весьма значительные различия в уровне токсичности различных соединений свинца — от малотоксичных солей неорганических кислот (хлорид свинца, сульфат свинца и др.) до высокотоксичных алкилированных соединений, обладающих выраженным нейротоксическим действием.

Многие авторы, изучая механизмы неблагоприятного влияния свинца на органы и системы, установили ферментопатическое действие свинца [13,14]. Свинец, связываясь с сульфгидрильными, карбоксильными и аминными группами активных центров ряда ферментов и тем самым ингибируя их, повреждает клеточные, митохондриальные, лизосомальные мембраны, тем самым, ухудшая энергетический обмен и окислительно-восстановительные процессы в органах и тканях организма. Политропный яд приводит к нарушению дыхательной цепи и цикла трикарбоновых кислот в митохондриях, вследствие чего клетки утрачивают функцию утилизировать кислород. Нарушения, возникающие под действием свинца, в том числе недостаточность биологического окисления и энергетическая необеспеченность организма приводят к многофакторным изменениям органов и систем организма [66].

Значительное количество ингалированных загрязнителей задержанных слизью и продвинутых мерцательным эпителием в носоглотку, захватывается и

попадает в желудочно-кишечный тракт (48). Дальнейший метаболизм связан со следующими особенностями:

1. высокая концентрация бактерий в некоторых отделах желудочно-кишечного тракта (особенно в толстом кишечнике), благодаря которой может изменяться характер ксенобиотиков в сторону увеличения или уменьшения их токсичности для организма;

2. наличие пищеварительных ферментов, влияющих на ксенобиотики;

3. способность ксенобиотиков повреждать эпителиальный барьер и повышать его уязвимость для внутрикишечных или микробных агентов;

4. выведение токсических агентов с желчью в просвет кишки и местное токсическое действие на кишку;

5. возможность удлинения времени экспозиции ксенобиотика при двигательных нарушениях кишечника;

6. высокая скорость клеточного обновления кишечного эпителия, создающая предпосылки для мутагенных повреждений при воздействии некоторых ксенобиотиков;

7. наличие в кишке механизмов активного и облегченного транспорта, которые могут не иметь субстратной специфичности и способны повышать вход в кровеносное или лимфатическое русло вредных веществ.

Уровень резорбции свинца в организме, поступающего внутрь, составляет 5-10% у взрослых и до 53% у детей. До 90-95% свинец в крови адсорбируется на эритроцитах [67].

Замечено, что у детей, проживающих в районах, где зафиксирован высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха свинцом, в волосах концентрация этого элемента выше допустимого уровня. Выявлена высоко достоверная связь содержания металлов в волосах и в атмосферном воздухе, что говорит о преимуществе аспирационного пути проникновения металлов в организм в условиях города, что не противоречит литературным данным [68].

При хроническом воздействии значительных величин достигается содержание свинца в костях - образуется его долгосрочное депо, где свинец находится преимущественно в виде нерастворимого трехвалентного металла фосфата [69,70]. Факт его избирательного накопления в костях объясняется большой удерживающей способностью свинца, прочностью химических связей с костной тканью, а также весьма медленным метаболизмом в ней.

Установлено, что свинец является сильным цитоплазматическим ядом, оказывает денатурационное влияние на белковые структуры, особенно ферментных белков. Это влечет за собой нарушение деятельности многих ферментов, играющих важную роль в синтезе порфиринов, энергетическом обмене, обмене белков и нуклеиновых соединений [46,71]. Нарушение активности ферментов обуславливают различные изменения в лечении обменных процессов. Нарушается жировой и углеводный обмен, изменяется концентрация холестерина и его фракций [72-74].

Хроническая свинцовая интоксикация нарушает обмен микроэлементов, участвующих в многообразных процессах жизнедеятельности. Увеличение уровня свинца в крови сопровождается повышением содержания фосфора в плазме и крови, так как поступающий в организм свинец циркулирует в виде высокодисперсных коллоидов фосфата и откладывается в виде трехосновного фосфата свинца. Избыточное поступление фосфата свинца в кровь соответственно насыщает этим веществом органы и ткани. Под действием свинца, как уже отмечалось, происходит атрофия слизистой, понижается активность некоторых кишечных ферментов, наступает гипермоторная дискинезия тонкой кишки, ухудшается ее всасывающая способность, приводящая к снижению концентрации цинка и меди в плазме и крови. Свинец способен вытеснять цинк и медь из активных центров ферментов, о чем свидетельствуют исследования авторов, указывающих на угнетение цинк- и медьсодержащих ферментов порфобилиногенсинтеазы, цитохромоксидазы в крови и щелочной фосфатазы [75].

Свинец нарушает и витаминный обмен, оказывая как прямое действие, вызывая их дефицит, так и косвенное, в регуляции которых они участвуют. Под влиянием свинца развивается дефицит витаминов С, В₆, В₂, В₁₂, РР [76].

Активно накапливаясь в объектах биосферы, свинец оказывает комплексное воздействие на человека. Поэтому у людей с возрастом происходит увеличение его содержания в легких, мозговой ткани, костях, крови и моче [77,78].

В повышенных концентрациях свинец токсичен для животных и растений. В районах с повышенным содержанием свинца он накапливается в растениях, в десятки раз превышая нормальное его содержание. Накопление свинца в растениях отрицательно влияет на процессы фотосинтеза, угнетает процесс роста и развития, снижает качество и урожайность сельскохозяйственных культур [6]. Кроме того, накопление свинца в воздухе, воде, растениях обуславливает повышенное поступление в животные организмы и увеличивает содержание его в продуктах питания человека. Употребление сигарет, медикаментозных средств, косметики и использование посуды, содержащей свинец в глазури, приводят нередко к бытовым отравлениям [5,79].

Главными путями поступления свинца в организм являются органы дыхания, в меньшей степени - желудочно-кишечный тракт, выведение его из организма происходит с мочой и фекалиями. Поступление, задержка и накопление свинца в организме зависят от концентрации его в воздухе, формы и размера пылевых частиц, их химического состава и физико-химических свойств [12]. Первыми биологическими барьерами на пути свинца являются альвеолярный эпителий и слизистая желудочно-кишечного тракта. В лёгких соединения свинца под действием углекислоты переходят в карбонаты, которые всасываются и попадают в общий ток крови. Возможно проникновение и отложение мелкодисперсных частиц, паров и ионов свинца в тканях верхних дыхательных путей путем диффузии [80]. Пылевые частицы, осевшие на слизистой оболочке полости рта и носоглотки,

заглатываются и в желудке превращаются в хлориды, а затем пептонаты и альбуминаты и поступают в кровеносные капилляры кишечника. Некоторые нерастворимые соединения свинца, адсорбция которых в легких незначительна, в желудке могут растворяться и всасываться, увеличивая количество свинца в организме. Соединения свинца, находящиеся в крови, встречают на своем пути печеночный барьер, где часть его задерживается, а основная часть - попадает в кровяное русло. Из печени с желчью свинец поступает в кишечник, где частично резорбируется, а оставшийся - выводится из организма [12].

Свинец в незначительном количестве всегда циркулирует в крови и его естественное содержание составляет от 10 до 30 мг%. У людей, подвергающихся воздействию повышенных концентраций свинца, его уровень в крови может увеличиться до 80 мкг% и выше. Золотов П.А. с соавт. рассценивают количество свинца в крови до 10 мкг% как не опасное для здоровья человека [81]. Однако Granjean (1978) считает, что вредные последствия могут иметь место при уровне свинца 60 мкг% и ниже. С мнением этого автора согласуются исследования Silbergeld et al. (1982), в которых показано, что у людей изменения в ЦНС наблюдаются при более низком содержании свинца в крови [82].

Рабочая конференция Международной ассоциации по профессиональной гигиене, на основании многих данных последних лет, пришла к выводу о том, что содержание в крови свинца 70 мкг % и моче 130 мкг/л указывает на приемлемое воздействие неорганического свинца. Данные уровни рассматриваются как основные показатели на производстве, но они не пригодны для оценки воздействия свинца с точки зрения общественного здравоохранения [12].

Высказывается предположение, что содержание металла в крови стремится к определённом 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. Часть поступивших в организм тяжелых металлов откладывается в костной ткани. Этот процесс рассматривается Т.И. Слажневой как защитная реакция организма, трансформирующего вредное вещество в ткань, на которую оказывается наименьшее влияние яда [19,20,32]. Однако такое представление нельзя считать обоснованным. Сейчас стало известно, что свинец является конкурентом ионам кальция на мембранном сайте и накапливается в костной ткани [83,84]. Накопление свинца в зубах начинается уже с 4-х месячного возраста. Период полувыведения свинца из костных депо составляет около 20 лет, и накопление металла происходит при поступлении его даже в незначительных количествах. Напротив, мобилизация из костных депо приводит к созданию в крови токсичных концентраций свинца. Это может произойти в случае применения с лечебной целью препаратов при хронических свинцовых интоксикациях, когда костные ткани перегружены свинцом. Аналогичный эффект может вызвать гиповитаминоз Д. Недостаток кальция способствует деминерализации костей, разгружая тем самым свинцовое костное депо.

Показано также, что свинец, попадая в организм, необратимо действует на генеративную систему, вызывая изменения в репродуктивных органах, приводящих у потомства к порокам развития различной направленности. Опасность свинцовой интоксикации и её отдалённых последствий усиливается способностью свинца накапливаться в организме [85,86].

Основную и первостепенную роль переносчиков свинца выполняют эритроциты. Из кровяного русла в виде свободных катионов, органических комплексов, альбуминатов и фосфатов соединения свинца переходят в межтканевую жидкость, где вновь происходит его связывание на поверхности клеточных мембран, перенос внутрь клеток, органов и накопление в тканях. При попадании в органы и ткани соединения свинца вовлекают в

патологический процесс многие органы и системы организма. Относительно дозы свинца в крови, оказывающей первоначальный повреждающий эффект, сведения в литературе противоречивы. По мнению С.М Shy свинец фактически не имеет порогового действия и даже при концентрации в крови меньше 20 мкг/100 мл может вести к нарушению умственного развития у детей раннего возраста [87]. G.R. Russel отмечал, что энцефалопатия развивается при дозе свинца выше 80 мкг/100мл крови [88]. В Великобритании предложено три пусковых уровня дозы свинца крови, оказывающих повреждающие эффекты: 1-25 мкг/100 мл - для детей, 25-35 мкг/100мл - возможно будут наблюдаться ответные реакции; 35-50 мкг/100 мл - у отдельных лиц могут отмечаться симптомы интоксикации свинцом. М.Е. Зельцером и Ж.А. Абылаевым приводятся цифры уровня свинца около 50мкг%, когда отмечается начальная форма интоксикации свинцом [89].

Отдельные авторы показывают, что в индустриально развитых странах уровень свинца может достигать 30-60 мкг%. Предельно допустимый уровень свинца в крови в бывшем СССР был указан для рабочих, имеющих контакт со свинцом - 40 мкг/100мл, у других групп населения - 23-30 мкг/100 мл, у детей - 20 мкг/100мл [11].

Экспериментально доказано накопление соединений тяжёлых металлов во всех органах. Наряду с этим, установлено, что основным депо токсических веществ являются почки, в меньшей степени селезёнка, кишечник и печень [90]. Получены данные и о том, что свинец образует депо в скелете, отсюда, как полагают, он поступает в различные органы [91], причём его содержание коррелирует с кумулятивной концентрацией свинца в крови [92]. Свинец проявляет высокий тропизм к костной и хрящевой ткани. Он оказывает токсическое действие на osteo- и хондропласты, кумулируется в матриксе, нарушает кристаллическую решётку [93].

При хроническом воздействии значительных величин достигает содержание свинца в костях, где свинец находится преимущественно в виде

нерастворимого трёхосновного фосфата. Факт его избирательного накопления в костях объясняется большой свинецудерживающей способностью, прочностью химических связей с костной тканью, а также весьма медленным метаболизмом в ней [36].

Всосавшийся свинец переносится кровью в другие органы. Около 90% содержащегося в крови свинца, связывается эритроцитами. Фракция свинца, содержащаяся в плазме, способна к диффузии и предположительно находится в равновесии с остальным пулом свинца в организме. Последний можно разделить на две части: свинец, содержащийся в твёрдых тканях (кости, волосы, ногти, зубы) и в мягких тканях (костный мозг, нервная система, почки, печень и др.) Считается, что только свинец связанный с мягкими тканями, оказывает прямое токсическое действие. Свинец, содержащейся в твёрдых тканях, тесно связан с ними и становится токсичным только после того, как из этого пула он переходит в мягкие ткани. Авторы указывают, что клиренс половины содержащегося в организме свинца занимает несколько лет [34].

1.1.3 Свинец и кровь

Механизмы токсического действия свинца многообразны и сложны. Хроническая свинцовая интоксикация представляет собой общее заболевание организма, но наиболее характерные изменения вызывает в крови и сосудах, желудочно-кишечном тракте и нервной системе.

Свинец поступивший в кровь, быстро связывается с эритроцитами, активизирует анаэробный гликолиз, усиливая агрегацию кровяных пластинок, вызывая изменения синтеза гема в нормобластах костного мозга, снижение уровня гемоглобина и показателя гематокрита. Также была выявлена прямая зависимость между содержанием незрелых клеток с концентрацией свинца в крови. У детей, проживающих около плавильного производства, выявлены изменения гематокрита при содержании свинца в крови выше 20 мкг/дл [94-98].

Свинцовая интоксикация сопровождается уменьшением гемоглобина, увеличением количества эритроцитов, появлением эритроцитов с базальной зернистостью. Эта зернистость представляет собой агрегаты рибосом, которые формируются в результате ингибирования пиридин-5-нуклеотиднуклеозидазы. Содержание свинца в пределах 50 мкг/100 мл крови оказывает воздействие на мембрану эритроцитов, вызывая агрегацию низкомолекулярных белков с образованием высокомолекулярных комплексов.

С нарастанием тяжести свинцовой интоксикации количество эритроцитов и гемоглобина снижается. Снижение гемоглобина и количества эритроцитов, появление базофильно-зернистых эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови, нарушение порфиринового обмена являются "кардинальными" признаками свинцовой интоксикации и имеют важное значение при диагностике сатурнизма. В выраженных и тяжёлых случаях интоксикации уменьшается и содержание молодых форм ретикулоцитов. Это свидетельствует о развитии функциональной недостаточности эритроидного ряда костного мозга. В основе уменьшения эритроцитов при сатурнизме лежит, с одной стороны, количественно недостаточная и качественно не совсем полноценная продукция родоначальных клеток крови, а с другой — разрушение образующихся из неполноценных эритрономобластов менее стойких и дегенеративных эритроцитов [94-98].

Изменения состава крови - от ретикулоцитоза, анизоцитоза и микроцитоза до свинцовой анемии, чаще олигохромной обусловлено тремя причинами: сокращением продолжительности жизни эритроцитов, подавлением синтеза гемоглобина (особенно альфа-цепи) и гема. Накапливаясь в эритроцитарной мембране, свинец увеличивает её хрупкость и осмотическую резистентность. У лиц контактирующих со свинцом эритроциты обладают большой осмотической и кислотной резистентностью и менее устойчивы к механической нагрузке, отмечено также сокращение средней продолжительности жизни на 11,55 дней по сравнению с контролем ($53,37 \pm 2,76$ дня). Ультрамикроскопические

исследования свидетельствуют, что для большинства эритроцитов крыс, получавших свинец, характерна вакуолизация цитоплазмы, выраженный комплекс Гольджи. В этих клетках были также полиморфные везикулы с шероховатой мембраной, расширенные цистерны эндоплазматического ретикулула. По мнению Б.А. Велиева еще до появления клинических признаков свинцовой интоксикации в результате изменения антигенных свойств эритроцитов вырабатываются аутоантитела, которые способствуют образованию иммунных комплексов. Иммунные комплексы больших размеров, закупоривая просвет капилляров, усугубляют имеющиеся нарушения микроциркуляции органов и вызывают усиление болевого синдрома [99].

Минимальные дозы свинца способны воздействовать на эритроциты и тромбоциты, повышая вязкость крови в результате вызванного металлом усиления агрегации эритроцитов. Вследствие развития процессов гипо- и гиперкоагуляции возникают очаги латентного внутрисосудистого микросвёртывания крови, что приводит к дальнейшему сужению просвета кровеносных сосудов и их полной окклюзии [94-98].

1.1.4 Свинец и желудочно-кишечный тракт

Экспериментальные исследования показывают, что при отравлении свинцом в желудочно-кишечном тракте отмечаются катаральные, атрофические, склеротические изменения в слизистой оболочке, иногда мелкие кровоизлияния, эрозии, язвы [84]. Подобные данные получили Лысина Г. Г., Тринос М. (1981) у рабочих, контактировавших со свинцом в концентрации 0,01-0,05 мг/куб м, без проявления интоксикации, в половине случаев отмечали повышение кислотности желудочного сока. Однако при стаже работы в контакте со свинцом 10 и более лет чаще встречались гипоацидные состояния.

Под действием свинца происходит атрофия слизистой, понижается активность некоторых кишечных ферментов, наступает гипермоторная

дискинезия тонкой кишки, ухудшается её всасывающая способность, приводящая к снижению концентрации цинка и меди в плазме крови [48].

Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется изменениями секреторной функции желудочных желёз, перистальтики кишечника, болями в животе. В наиболее выраженных случаях наступает «свинцовая колика». Атчабаров Б.А. считает, что "определяющим вегетативные сдвиги при свинцовой интоксикации является состояние бульбарных центров" и "колика". По мнению автора, - это "бурные вегетативные сдвиги, причиной которых является раскогласование во взаимоотношениях коры и подкорковых образований мозга" [100-104].

Как известно, свинец, циркулируя в крови, выделяется с мочой и желчью. Однако, вступая во взаимодействие с содержимым кишечника, он может вновь всасываться в кровь, с последующей длительной его рециркуляцией в организме. Свинец понижает тонус и ослабляет перистальтику кишечника [48].

1.1.5 Свинец и сердечно-сосудистая система

Влияние свинца на сердечно-сосудистую систему доказано многочисленными клиническими и экспериментальными наблюдениями. Длительное воздействие свинца на организм создает предпосылки для более раннего развития атеросклероза, коронаросклероза и ишемической болезни сердца. Усиление атеросклеротического процесса в сосудах, в том числе коронарных, и клапанном аппарате сердца, в миокарде и стенках сосудов отметили ряд авторов. После воздействия свинца у больных наблюдаются различные изменения сердечно-сосудистой системы: морфологические, функциональные, биохимические. У крыс, подвергавшихся действию свинца в дозах, характерных для окружающей среды, отмечено повышение систолического артериального давления в среднем на 15 мм.рт.ст (от 10 до 40 мм.рт.ст.), сопоставимое с эссенциальной гипертонией у людей. Изучение

влияния хронической свинцовой интоксикации на развитие экспериментального атеросклероза показало, что атеросклеротический процесс на фоне интоксикации свинцом носит более выраженный характер как в аорте, так и в венечных артериях и свинцовая интоксикация способствует развитию атеросклеротического нефросклероза. Некоторые авторы при свинцовой интоксикации выявили повышение уровня холестерина, β -липопротеинов, НЭЖК и рассматривают воздействие свинца как фактор атеросклероза. Показатель смертности от поражения сосудов головного мозга среди рабочих, подвергавшихся интенсивному воздействию свинца, значительно превышает средний показатель среди населения [72,79,105-107].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при сатурнизме в основном носят функциональный характер и выражаются фазовыми сдвигами артериального и венозного давления, учащением и урежением пульса, изменением электрокардиограмм и нарушением метаболических процессов в миокарде. Все эти проявления тесно связаны с вегетативной нервной системой [100-102,108].

1.1.6 Нефротоксичность свинца

При длительном воздействии свинца может развиваться свинцовая нефропатия, для которой характерны наличие атеросклеротических изменений, интерстициальный фиброз, атрофия клубочков, гиалиноз сосудов. Нефросклероз считают показателем поражения сосудистой системы. В почках наиболее уязвим эпителий проксимальных отделов почечных канальцев. В этом же отделе более всего выражены и морфологические сдвиги. Свинцово-белковые комплексы в ядрах эпителия, возможно, представляют собой депонированный внутри клетки свинец [109,110]. Имеются указания и на нефротоксичность свинца. Описаны два основных типа действия свинца на почки. Первый тип – поражение проксимальных почечных канальцев, синдром

Фанкони, характеризующийся триадой (аминоацидурия, гиперфосфатурия, глюкозурия). Другой тип действия свинца на почки – хроническая свинцовая нефропатия, при которой наблюдается медленное сморщивание почки вследствие атеросклеротических изменений, интерстициального фиброза, атрофии почечных клубочков и гиалиновой дегенерации сосудов.

Свинец поражает главным образом канальцы или канальцевоинтерстициальные структуры, а само это поражение может быть, как острым, так и хроническим. В наибольшей степени повреждаются клетки проксимальных канальцев, что проявляется снижением резорбтивной функции, в результате чего возникает генерализованная аминокислотурия, глюкозурия и гиперфосфатурия.

Влияние свинца на почки может зависеть также от взаимодействия с кальцием. Снижение поступления кальция с пищей усиливает задержку свинца в организме, вероятно, вследствие уменьшения его экскреции. У детей повышение уровня свинца в крови связано со снижением концентрации 1,2,5-дигидроксивитамина D (синтезируется в почках), очевидно, в результате уменьшения синтеза последнего [111-112].

Сложные и многообразные нарушения обмена веществ, которые сопутствуют свинцовой интоксикации, обязаны своим происхождением отчасти и повреждающему действию свинца на печень. Разнообразные функции этого органа при свинцовой интоксикации претерпевают значительные изменения. Быстрее всего поражается антиоксическая функция печени [109,111]. Нарушается также и белковая функция. Отмечается уменьшение в крови протромбина, увеличение глобулинов и общего белка. На понижение активности холинэстеразы сыворотки крови у больных со свинцовым отравлением указывает Х.А. Кахн и соавторы. Билирубин выделительная функция печени нарушается незначительно [113,114].

1.1.7 Нейротоксическое действие свинца

Нервная система, по мнению авторов, оказывается вовлечённой в патологический процесс, как при острой, так и при хронической интоксикации, причём разнообразие неврологических синдромов свидетельствует о возможности поражения нервной системы на всех уровнях. Это зависит от дозы, длительности и интенсивности действия, путей проникновения в органы, а также от возраста и индивидуальной чувствительности [115,116].

Слабые симптомы влияния свинца на ЦНС проявляются в виде ослабления умственных способностей, гиперкинезии, агрессивного поведения, потери аппетита, нарушения сна, болей в животе, возникновения рвоты. О неврологических последствиях острой свинцовой энцефалопатии сообщил Божанов Т.П. В тяжёлых случаях при этом могут быть судороги, атрофия коры, гидроцефалия и как следствие - идиотизм. В лёгких случаях возникает недостаточность двигательной координации и чувствительности восприятия [37].

Мышечный паралич разгибателей с вялым свисанием кисти или стопы издавна считался классическим клиническим признаком отравления свинцом. Получено фактическое подтверждение бессимптомного замедления скорости проведения возбуждения по двигательному нерву у рабочих с уровнем свинца в крови не выше 70 мкг/дл [117,118]. Замедление возникало в мелких двигательных волокнах локтевого нерва, что является наиболее чувствительным показателем нейротоксического действия свинца. В последующем исследовании оно было обнаружено и при дозах 50-40-30 мкг/дл. Крысам в возрасте 10 дней, вводя РЬ-210 в дозе 1 мг/час, через 0,5 и 72 часа, автордиографическим методом определяли его локализацию в структурах мозга. Во все сроки исследования содержание радиоактивной метки в нервной системе было существенно ниже, чем в почках, пищеводе, хрящевой и костной тканях. В нейронах переднего мозга РЬ-210 отсутствовал. Обнаружено его присутствие в эпителии хориоидального сплетения, эндотелиальных,

глиальных клетках и в клетках мозговых оболочек. Имеется предположение о существовании барьера «кровь-мозг» для свинца [101,102]. У молодых и взрослых крыс, получавших с кормом $PbCO_3$, обнаружили анемию и задержку роста. На 2-й неделе опыта у 50% молодых животных развивалась энцефалопатия с геморрагией и отеком в мозжечке. У взрослых животных не найдено признаков энцефалопатии. Обнаружено торможение дыхания, сопряженное с фосфорилированием, с НАД-связывающими субстратами. Эти изменения были наиболее выраженными в митохондриях мозжечка взрослых крыс. Содержание свинца в гомогенатах мозга и мозжечке изучали у молодых и взрослых животных с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Содержание свинца у молодых крыс в митохондриях мозжечка и в гомогенатах было одинаково повышенным. Значительно меньшее накопление свинца найдено в митохондриях мозга взрослых животных. Нарушение митохондриального дыхания является ранним признаком энцефалопатии у молодых животных и связано с возрастом, определенной областью мозга и повышенным содержанием свинца в митохондриях. Изучение содержания цитохромов в митохондриях и микросомах головного мозга интактных и получавших в течение 1-4 недели с рационом $PbCO_3$ взрослых или новорожденных крыс показало, что уровень цитохромов во фракции митохондрий и микросом мозга у неполовозрелых крыс относительно устойчив к воздействию неорганического свинца. Изменения содержания цитохромов в митохондриях новорожденных крысят не связано с развитием индуцируемой свинцом энцефалопатии [101,102].

В эксперименте на взрослых обезьянах, которым перорально в течение 1 года ежедневно вводился свинец в дозе 5 мг на 1 кг массы тела, электронномикроскопически и морфологически обнаруживали изменения в различных областях коры мозга, на уровне нейронов, глии и сосудистых пространств. Наиболее выраженные изменения выявлены в глии: наблюдалось некоторое истощение олигодендроцитов в некоторых участках мозга, особенно,

в отношении свободных или периваскулярных клеток этого типа. По-видимому, эти незначительные изменения могут лежать в основе поведенческих нарушений, выявляемых физиологическими методами при интоксикации экспериментальных млекопитающих малыми дозами свинца [119-121].

При хронической интоксикации свинцом наблюдаются функциональные, органические поражения ЦНС и поражения периферической нервной системы [102]. Функциональные нарушения со стороны нервной системы при свинцовой интоксикации обычно представлены астеническим синдромом и вегетативной дисфункцией. У таких лиц отмечаются слабость, утомляемость, головокружение, вялость, апатия, ощущения "ползания мурашек", покалывания в дистальных отделах конечностей. При осмотре выявляются бледность кожных покровов, легкий тремор пальцев вытянутых рук, белый или смешанный дермографизм, артериальная гипотония, умеренная брадикардия, снижение глубоких рефлексов. 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. Такие приступы могут продолжаться несколько часов или дней. В настоящее время считается, что в основе свинцовой колики лежит поражение солнечного сплетения или преганглионарных симпатических волокон, идущих к кишечнику, что приводит к повышенной возбудимости вегетативных структур [100-102].

Органические поражения ЦНС при хронической интоксикации свинцом обычно представлены свинцовой энцефалопатией, проявляющейся упорными головными болями, снижением памяти, нарушением сна, ухудшением когнитивных функций, изменением поведения, в частности агрессивностью. У лиц со свинцовой энцефалопатией могут быть выявлены заторможенность, легкая анизокория, горизонтальный нистагм, гипомимия, асимметрия лица,

повышение глубоких рефлексов, снижение брюшных и подошвенных рефлексов. Показано, что после перенесенного в возрасте 3—4 лет острого отравления свинцом у взрослых выявляется энцефалопатия с выраженными когнитивными нарушениями по данным нейрофизиологических тестов (оценка внимания, аргументации, памяти, быстроты реакции и настроения). О том, что дети особенно чувствительны к свинцовой интоксикации, свидетельствуют данные о наличии корреляционной связи между коэффициентом интеллектуальности, измеренным с помощью теста Векслера и содержанием свинца в дентине зубов школьников [68,25,16,122,125].

Свинец оказывает токсическое влияние не только на центральную, но и на периферическую нервную систему. Эффект проявляется при очень низких уровнях концентрации свинца в крови, едва превышающих 30 мкг/100мл. У пациентов появляются боли в кистях, ощущение стягивания мышц кистей и стоп. Выявляются акроцианоз, гипергидроз ладоней и стоп, гиперестезия дистальных отделов конечностей. В дальнейшем при прогрессировании процесса уменьшается мышечная сила преимущественно в кистях и стопах, развивается гипорефлексия, особенно значительно снижаются карпорадиальные рефлексy, в дистальных отделах конечностей отмечается гиперестезия. В этот период электронейромиография позволяет выявить снижение скорости проведения импульсов по малоберцовым, срединным нервам и уменьшение амплитуды мышечного ответа с этих структур периферической нервной системы. Постепенно картина вегетативно-сенсорной полиневропатии сменяется симптоматикой, характерной именно для свинцовой полиневропатии. В этих случаях развиваются двигательные нарушения: преимущественно поражаются мышцы верхних конечностей - особенно разгибатели пальцев и кисти, затем мелкие мышцы кисти, дельтовидная. Развивается атрофия мышц кистей, может быть ограничено приведение V пальца, затруднена оппозиция I пальца. Отмечается снижение силы мышц в дистальных отделах конечностей, определяется снижение глубоких рефлексов

или их отсутствие, анизорефлексия. В тяжелых случаях могут развиваться свинцовые параличи, характеризующиеся наличием "висячих кистей", с преимущественным поражением лучевых нервов, в меньшей степени вовлекаются в патологический процесс локтевой и срединный нервы. Болевой синдром и расстройства чувствительности обычно у таких больных не выражены [123,124].

1.1.8 Патогенетические механизмы влияния свинца на деятельность нервной системы

Свинец, поступивший в организм через легкие или желудочно-кишечный тракт, уже через несколько минут обнаруживается в плазме крови, где быстро связывается с эритроцитами. При этом в эритроцитах содержится в 16 раз больше свинца, чем в плазме. Последнее, видимо, приводит к тому, что одним из ведущих синдромов свинцовой интоксикации является гематологический: отмечается уменьшение уровня гемоглобина, увеличение количества эритроцитов, появление эритроцитов с базофильной зернистостью. При уровне больше 50 мкг/100 мл в крови свинец влияет на мембраны эритроцитов, вызывая агрегацию низкомолекулярных белков с образованием высокомолекулярных комплексов и фрагментацию крупных белков [25].

Считают, что базофильная зернистость в эритроцитах представляет собой ранний признак свинцовой интоксикации и связана с образованием агрегатов рибосом, которые формируются в результате ингибирования пиридин-5-нуклеотиднуклеозидазы. Свинец вызывает нарушение порфиринового обмена, синтеза гема и активацию анаэробного гликолиза. Влияет свинец и на функцию тромбоцитов, усиливая агрегацию кровяных пластинок, ухудшая микроциркуляцию в сосудах головного мозга [13]. В дальнейшем органические его соединения, такие как тетраэтил- и тетраметилсвинец, содержащиеся обычно в виде добавок в топливе, поступают в печень, где подвергаются

воздействию Р-450-зависимых оксидаз, которые превращают их в токсический метаболит триэтилсвинец или прямо в неорганический свинец. Исследования показывают, что триэтилсвинец остается в тканях экспериментальных животных с периодом полужизни 15 дней в печени и почках, 7 дней — в нервной ткани, 3—5 — в крови. Затем триэтилсвинец превращается в диэтилсвинец и неорганический свинец, который выводится с мочой или остается в костях. При этом 95% всего запаса свинца в организме хранится именно в костной системе. Показано, что содержание свинца у лиц, профессионально не связанных с этим тяжелым металлом, составляет 6 мкг/г минерального вещества кости, увеличиваясь с возрастом на 0,46 мкг/г в год [70]. Чувствительным маркером аккумуляции свинца в организме является содержание его в ткани зубов. Адсорбционная спектрометрия свинца в экстрагированных зубах выявила повышение данного показателя с возрастом: содержание свинца в молочных зубах составляло $3,96 \pm 1,07$ мкг/г, в постоянных — $13,09 \pm 1,07$ мкг/г [28,62].

Очень интересные исследования были проведены у 2657 детей 8-летнего возраста, которые родились в течение 12 месяцев в одной и той же клинике. Предметом изучения стала связь между воздействием свинца в раннем возрасте и поведенческими реакциями. Мерой пренатального и постнатального воздействия служило соответственно содержание свинца в пуповинной крови и в дентине выпавшего молочного зуба. Оказалось, что уровень свинца в дентине коррелировал с поведенческими реакциями, для содержания свинца в пуповинной крови такой зависимости не найдено. Считают, что эмоциональные и поведенческие нарушения могут быть обусловлены повышенным уровнем свинца в организме [126].

Влияние свинца на метаболизм нервной ткани осуществляется посредством воздействия на синтез белка, на рецепторный аппарат клеток, через нейроэндокринную систему. Экспериментальные исследования показали, что добавление к питьевой воде ацетата свинца в концентрации 0,1—2% в

течение 13 недель вызвало повышение содержания свинца у крыс с 9 до 153 мкг/100 мл крови и резкое снижение скорости аксонального транспорта меченого белка. Установлено, что под воздействием свинца снижается скорость аксонального транспорта белков нейрофиламентов и тубулиновой системы. Свинец вызывает нарушение функции дофаминергических, холинергических и глутаматергических нейротрансмиттерных систем. Показано, что свинец влияет на нейротрансмиттерную передачу путем блокады пресинаптических потенциалозависимых кальциевых каналов. Возможность вмешиваться в обменные процессы, идущие с участием кальция, связана, в частности, с тем, что свинец и кальций имеют близкие атомарные радиусы. Влияет свинец и на работу нейрональных калиевых каналов. Так же, как и другие тяжелые металлы (ртуть, кадмий), свинец способен взаимодействовать с мембранной Na^+ , K^+ -АТФазой, отвечающей за работу Na^+ -насоса в микросомах мозга и влияет на процесс адгезии нервных клеток [122-124,127,128,75].

Свинец оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарную систему. При повышении уровня свинца в крови больше 2 мкмоль/л выявляется положительная корреляция с тиреотропным гормоном, увеличивается содержание тироксина, снижается концентрация лютеинизирующего фолликулостимулирующего гормона, кортизола, изменяется иммунный ответ [24]. Установлено, что интоксикация свинцом утяжеляет течение вирусной инфекции. Влияние свинца на деятельность нервной системы может осуществляться и опосредованно, через формирование кардио- и гепатоцеребрального синдромов, так как свинец оказывает кардио- и гепатотоксическое действие.

Неврологические нарушения при свинцовой интоксикации закономерны и рассматриваются в настоящее время как предклинические изменения [130]. При сатурнизме нарушаются безусловные рефлексы, чувствительность, наблюдаются двигательные расстройства. Парезы и параличи при свинцовой интоксикации развиваются в тех мышечных группах, которые находятся в

состоянии наибольшей функциональной нагрузки [176]. По мнению Ф.Ландриган [129,131], двигательные волокна периферической нервной системы являются основной мишенью токсического действия свинца, вызывающего сегментную демиелинизацию и дегенерацию аксонов. Уже незначительное повышение уровня свинца в крови сопровождается бессимптомным замедлением скорости проведения возбуждения по двигательному нерву. Замедление проводимости в двигательных волокнах локтевого нерва является наиболее чувствительным показателем нейротоксического действия свинца. Воздействие малой концентрации свинца (0,03%; 0,045%, 0,45%) на изолированный нервно-мышечный препарат лягушки вызывало укорочение хронаксии, понижение возбудимости, угнетение аккомодации и нарастание поляризационного потенциала участка альтерации. При повышении концентрации солей свинца до 1% наступало, по мнению Атчабарова Б.А. и З.Ф. Бойко, парабиотическое угнетение нерва [101].

1.1.9 Под влиянием свинца изменяется высшая нервная деятельность

Исследования показали, что выработка условных рефлексов замедлялась, рефлексы были непрочны и быстро угасали [132]. Ухудшалась память, нарушалось выполнение зрительно-моторных проб у рабочих, контактирующих со свинцом. Описаны поведенческие изменения, нарушения когнитивной функции мозга у животных под влиянием свинца [133]. Ухудшение воспроизведения условных рефлексов обнаружено у крыс в результате действия свинца в течение первых 26 дней после рождения, что авторы [134] связывают с нарушением холинореактивных систем мозга. В то же время, по данным Т.Ф. Massaro, потребление свинца не повлияло на обучение молодых крыс в лабиринте [135].

О.В. Березина и А.А. Гоев установили неблагоприятный эффект свинца на поведенческие реакция крыс уже в первый месяц затравки. У животных

нарушалось соотношение возбуждения и торможения в центральной нервной системе [136].

Многочисленные исследования на людях и животных выявили особую роль гиппокампа в процессе памяти и пространственном функционировании (схема тела, ориентировка в реальном пространстве). В последние годы гиппокамп стал излюбленным объектом изучения с разных позиций - физиологических, биохимических, генетических, молекулярно-биологических.

Особый интерес представляет изучение влияния свинца на гиппокамп и поведенческие реакции, определяемые активностью гиппокампа на разных этапах индивидуального развития.

По мнению Ю. С. Бородкина, В.А. Крауз [137], память не связана с какой-то определенной структурой мозга. Тем не менее, авторы придавали большое значение двум системам мозга: ретикулярной (контроль над входом информации) и лимбической (контроль над выходом, т.е. воспроизведением энграмм). Из структур лимбической системы, имеющих отношение к памяти, многие авторы выделяют гиппокамп [138,139,140].

С. Виноградова, анализируя данные литературы и результаты собственных исследований, пришла к выводу о ведущей роли гиппокампа в процессах регистрации новой информации. При этом уже сформировавшиеся следы информации не хранятся в гиппокампе, но запись новых следов существенно зависит от его нормального функционирования. С.Виноградова полагала, что гиппокамп осуществляет сравнение вновь поступающей информации с уже имеющимися следами, на основании чего происходит выявление сигналов, подлежащих записи и обеспечиваются условия, необходимые для формирования долговременной памяти [141].

Экспериментами Н.И. Дмитриевой с соавт. [142] показано, что повреждение гиппокампа у 20, 50-дневных крысят нарушало процессы обучения и кратковременной памяти. Отмечено, что крысы при нарушении

целости гиппокампа значительно хуже обучаются в сложном лабиринте. У них нарушалась выработка активных и пассивных реакций избегания [143].

Есть сообщение о том, что свинец может кумулироваться в гиппокампе крыс при сатурнизме [144]. Отдельными авторами [145] отмечено дозозависимое необратимое повреждение гиппокампа, не связанное с наличием свинца в нервной ткани взрослых крыс. В то же время, есть мнение, что изменение поведения животных при действии свинца было связано с его кумуляцией в гиппокампе [146]. У крысят на 25 и 60 дни жизни, потреблявших с молоком матери раствор соли свинца, было обнаружено значительное уменьшение развития мшистых волокон в гиппокампе [147]. G.R. Cookman et al., показано, что под влиянием свинца в критический период развития головного мозга происходит уменьшение образования синапсов и, вероятно, гибель клеток. По данным R.G. Feldman, интоксикация свинцом характеризовалась развитием отека и картины гипоксии мозга [143]. В опытах E. Kiraly, D.G. Jones новорожденные крысята получали с молоком матери ацетат свинца в дозе 10 мг/мл с 1 по 25 дни жизни, затем с водой в той же дозе до 56 суток [150]. Авторами было отмечено значительное снижение плотности шипиков на апикальных дендритах пирамидных нейронов поля CA₁ гиппокампа. Zaiser A., Miletik T. поили крыс водой с возрастающими концентрациями свинца в течение недели и записывали вызванные потенциалы с различных регионов гиппокампа при высокочастотной стимуляции. Результаты показали, что хронически развивающаяся свинцовая интоксикация нарушала выраженность долговременных потенциалов в поле CA₁ гиппокампа по мере увеличения дозы вводимого свинца. По данным G. Stoltenburg-Dininger, хроническое воздействие свинца оказывало существенное влияние на индукцию и поддержание длительного потенцирования гиппокампа только в тех случаях, когда это воздействие охватывало перинатальный период развития животного [151].

Т.Л. Ударцева исследовала влияние хронической затравки ацетатом свинца в течение месяца на условно-рефлекторную деятельность крыс в условиях двигательного режима [152]. Установлено, что влияние свинца на процессы обучения и памяти было различным в зависимости от режима двигательной активности. Так, в условиях обычного двигательного режима хроническая свинцовая интоксикация приводила к понижению выработки, закрепления и воспроизведения условных рефлексов активного и пассивного избегания. На морфологическом уровне это сопровождалось деструктивными изменениями в синапсах и нейронах гиппокампа. Гипокинезия способствовала уменьшению нейротоксического эффекта свинца, при этом в гиппокампе наряду с явлениями повреждения обнаруживались морфологические эквиваленты процесса адаптации. Дозированная физическая нагрузка способствовала улучшению условно-рефлекторной деятельности нарушенной воздействием свинца, что сопровождалось выраженными приспособительными явлениями в ультраструктурах гиппокампа, однако, способность животных к многократному обучению была сниженной. Это, вероятно, объясняется тем, что физическая нагрузка на фоне хронической свинцовой интоксикации приводила к истощению адаптационно-приспособительных систем организма. Отсюда вытекает необходимость поиска адаптогенов, действующих на звенья патогенеза свинециндукцированных повреждений высшей нервной деятельности на молекулярном и клеточном уровнях.

Индукцированные свинцом нарушения условно-рефлекторной деятельности можно объяснить его влиянием на обмен белка и нуклеиновых кислот в головном мозге. Общеизвестно, что на ранних стадиях обучения в гиппокампе наблюдается активация белоксинтетических процессов, а введение РНК-азы в гиппокамп подавляет выработку и воспроизведение условных рефлексов. Иксымбаевой Ж. доказано, что введение противоопухолевого антибиотика антрациклинового ряда адриаплатина, подавляющего белоксинтетические процессы в клетке, нарушало выработку, закрепление и воспроизведение

условных рефлексов активного и пассивного избегания [152]. Следовательно, по мнению С. Виноградовой, воздействия, нарушающие синтез белка и РНК, которые особенно сильно влияют на гиппокамп, препятствуют новому обучению и нарушают плохо упроченные реакции.

1.2 Влияние свинца на организм женщины, ее репродуктивную способность и потомство

Данные о влиянии свинца на снижение репродуктивной функции датируются ещё древней Римской и Греческой цивилизацией. Отравление свинцом сопровождалось снижением рождаемости и увеличением частоты выкидышей и мёртворождением. Неблагоприятные экологические факторы вызывают нарушения репродуктивного здоровья населения. Избыточное накопление ксенобиотиков, к которым относятся соли тяжёлых металлов, обуславливает нарушения у беременных и новорожденных эндокринной, иммунной, кроветворной и других систем. Здоровье беременной женщины определяется в комплексе плацента- плод- новорожденный. Ухудшение здоровья беременных женщин увеличивает число неблагоприятных исходов родов и отрицательно влияет на здоровье родившихся детей, вызывает репродуктивные потери [153].

Негативное влияние факторов окружающей среды на организм человека, особенно беременной женщины, является хорошо известным фактом. Показано, что химические факторы окружающей среды по разному воздействуют на систему мать-плод. Анализ данных изучения особенностей течения беременности, родов в их исходов для матери, плода и новорожденного на основе проведения комплекса клинко-функциональных исследований позволил выявить значительную соматическую отягощённость здоровья женщин в экологически неблагополучных районах промышленных городов, что повлияло на частоту и тяжесть патологии беременности [154]. В этих же

регионах у новорожденных чаще диагностировались врождённые пороки развития.

Наиболее частыми причинами экологической патологии химического генеза являются соединения тяжелых металлов – свинец, кадмий, пестициды и минеральные удобрения [155].

Период беременности работающей женщины ставит её в особо уязвимое положение по отношению к вредным факторам [156]. Поступление свинца в организм влияет на течение беременности [157,158], причем во время беременности увеличение концентрации свинца в крови происходит за счет мобилизации его из костей [159]. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показывают, что свинец вызывает повышенную возбудимость мускулатуры матки, что, возможно, является причиной возникновения аборта и внутриутробной смерти плода [160]. Возможно, нарушение имплантации связано с эстрогенной стимуляцией эндометрия [161]. Показано, что производительная функция у работниц свинцового завода понижена в полтора раза по сравнению с контролем (по количеству беременностей) [161]. Причем у женщин, работающих во вредных цехах, среднее число беременностей почти в 2 раза ниже, чем у работниц более благоприятных цехов в санитарно-гигиеническом отношении (6,2 против 3,2) [162,163]. Осложненное течение беременности было у 47,15% обследованных женщин. Течение беременности осложняется угрозой прерывания (27,2-33,3%). Часто отмечаются преждевременные роды, количество которых увеличено в 3 раза у работниц вредных цехов свинцового производства по сравнению с группой женщин, работающих в лучших условиях (19,3% и 6,6% соответственно). С увеличением стажа работы частота преждевременных родов нарастает в 2,8 раза. При стаже 6-10 лет преждевременные роды отмечались у 6,8% против 18,7% (в группе работающих свыше 20 лет) [164,165]. Таким образом, увеличение патологического исхода беременности находится в прямой зависимости от степени интоксикации организма матери.

В родах частым осложнением было кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периодах, которое в 2 с лишним раза чаще наблюдалось у женщин, работавших в условиях более выраженных производственных вредностей: 19,8% против 8,6% в контрольной группе [166].

Осложненное течение послеродового периода значительно чаще наблюдалось у повторнородящих, работавших в условиях с более выраженным загрязнением рабочих мест (почти в 4 раза чаще), что может быть обусловлено длительностью работы на свинцовом предприятии. В 7,9% - 8,8% случаев при рождении отмечалась асфиксия новорожденных. Мертворождаемость в группе женщин, подвергавшихся значительному воздействию свинца, превышала общие показатели и равнялась 2,6%. Дети работниц цехов с более выраженной производственной вредностью задерживались с выпиской позднее 10 дней, вследствие недобора веса, а дети, выписанные в срок, не восстанавливали к моменту выписки первоначального веса более чем на 100,0 грамм (32,0%). Многочисленные экспериментальные исследования также свидетельствуют об эмбриотоксичности свинца и других металлов[167].

Загрязнение солями тяжёлых металлов оказывает патологическое действие на организм, блокируя сульфгидрильные группы более 100 ферментов, причём наиболее существенно поражаются ферментативные системы, участвующие в энергетическом обмене.

Исследования показали, что у женщин, подвергшихся воздействию металлополлютантов, к которым относится свинец, чаще отмечаются спонтанные аборт, мертворождения и рождение детей с низкой массой тела [168,169]. Изучение частоты самопроизвольных абортов позволило установить, что в районе повышенного содержания тяжёлых металлов в окружающей среде частота выкидышей достоверно выше, чем в группе сравнения [160].

В условиях нарушенного экологического равновесия нарастает угроза репродуктивной функции женщины и здоровью потомства, увеличивается

частота патологического течения беременности, перинатальной заболеваемости и смертности, для врождённых пороков развития новорожденных [170].

В сложном динамическом процессе миграции тяжёлых металлов формируются взаимосвязи в среде и организме человека. В этой связи особую актуальность приобретает чувствительность женского организма, особенно в период беременности, к отрицательным проявлениям внешней среды.

Женский организм в силу ряда физиологических особенностей подвержен отрицательному влиянию вредных факторов в большей степени, чем организм мужчин. Это влияние может выражаться в нарушении детородной функции и развитии плода, и способствовать возникновению ряда гинекологических заболеваний [171-173].

Свинец, попадая в организм женщины, действует на генеративную систему, причём изменения в органах репродукции могут оставаться незаметными, но в то же время необратимыми, приводящими к порокам развития детей. Свинец, практически беспрепятственно проходя через плаценту, влияет на развивающийся плод и тем самым оказывает тератогенное воздействие [174,175], вызывает необратимые неврологические нарушения у плода даже при низких уровнях свинца в крови (порядка 150-200 мкг/л), которые значительно ниже существующих стандартов для рабочей зоны [176]. В последнее время всё чаще стали выявляться неврологические последствия воздействия свинца в концентрациях ранее считавшихся безопасными, что увеличивает риск в отношении возможного поражения плода и новорожденного.

При таких характерных состояниях для женщины, как менструация, беременность и климакс, иногда могут создаваться более благоприятные условия для действия некоторых токсических веществ. В дни менструации устойчивость кожи некоторых женщин меняется (повышается проницаемость рогового слоя, изменяется её электропроводность и др.). Обнаруживаемые изменения менструальной и детородной функции являются нередко

единственным проявлением вредного влияния определённых профессиональных вредностей [171].

Характер некоторых изменений, наблюдаемый при менструациях, во время беременности, в период климакса и при действии определённых ядов совпадает. Нарушение функции печени, повышение проницаемости капилляров, возбудимости сосудов и гладкой мускулатуры - таковы некоторые из одинаково возможных проявлений указанных физиологических состояний у женщин, с одной стороны, и отдельных интоксикаций - с другой.

Помимо значительного усиления во время беременности дыхания и кровообращения (что может способствовать ускорению, а следовательно, и увеличению абсорбции некоторых токсических веществ), для этого физиологического состояния в жизни женщины характерно также заметное усиление обмена веществ. Эти физиологические реакции, по-видимому, обуславливают пониженную резистентность женщины к действию ряда химических веществ и, тем самым, создаются благоприятные условия для развития проявлений интоксикации [171]. Кожа женщины более тонкая и нежная по сравнению с мужчинами. Этим объясняется их меньшая резистентность при воздействии некоторых химически вредных веществ. Данная особенность обуславливает сравнительно быстрое и интенсивное поступление токсического агента в женский организм. У женщин раньше, чем у мужчин, и чаще в одинаковых по возрасту и стажу группах появляются симптомы, наиболее характерные для действия химических веществ [171].

В условиях экзогенной нагрузки свинцом, которую переживают беременные женщины в крупных городах, отмечено "очищение" организма беременной женщины от излишнего металла путём выведения его в ткани плаценты и плода. Концентрации данного элемента при этом не превышают пороговых значений. Это накопление свинца в организме плода, возможно, носит физиологический характер и отражает его эссенциальные функции в кроветворении и формировании скелета. При наличии отягощённого течения

беременности и экстрагенитальной патологии у беременной женщины происходит нарушение фетоплацентарного барьера для свинца, о чём свидетельствуют низкие или нормальные показатели его в плаценте. Металл накапливается в тканях плода и в 2 - 3 раза превышает физиологические значения, вызывая нарушения в гемопоэзе и центральной нервной системе.

Вопрос о возможности проникновения свинца через плаценту к плоду и влияния на его развитие остается спорным. Одни авторы [168,169] считают, что плацента служит селективным фильтром вплоть до поздних сроков беременности и препятствует проникновению свинца в организм плода.

А.А. Динерман с соавторами считают, что свинец проходит через плацентарный барьер в наибольшем количестве в период начала плацентации [177]. Трансплацентарная передача свинца представляет собой потенциальный риск для детей в условиях непрофессиональной экспозиции матерей и получила подтверждение в работах Р. Truska и соавторов (1989). Клинико-экспериментальными работами доказано, что свинец проходит через плацентарный барьер и оказывает токсическое действие на развитие плода [178,179]. Некоторые авторы считают, что эмбриотропное действие химикатов связано с их способностью проникать через плаценту к плоду и отрицательно влиять на его развитие [178]. Следует указать, что все вещества проникают через плаценту [179]. Всё дело состоит в том, насколько эффективно это проникновение. Кроме того вещество может и не попасть в плод, а, задерживаясь в плаценте, вызывать нарушение её функций. Велико значение и регуляторных нарушений в организме матери, в частности, образование антител в результате химического воздействия с последующим влиянием на эмбриогенез.

Группой английских ученых описан случай острого отравления свинцовой пылью беременной работницы (она подверглась действию свинца в течение первых 16 дней беременности). Определение содержания свинца в тканях плода показало, что наибольшее его количество аккумулируется в скелете, печени и

крови. Содержание свинца в тканях плода колебалось от 0,4 мкг/г сухой массы, в мозге до 7,9 мкг/г [180].

H.L. Needleman и соавторы обследовали 4000 20-недельных живых плодов на присутствие в крови свинца и наличие врожденных уродств и установили статистически достоверную взаимосвязь между содержанием свинца в крови новорожденных и риском возникновения врожденных аномалий плода [181].

Небольшую корреляцию между уровнем свинца в крови у 3-месячных детей и индексом их умственного развития к 6 месяцам обнаружили K.N. Dietrich с соавторами [182].

В современных условиях роста частоты экстрагенитальных заболеваний женщин фертильного возраста (46%) и частоты патологического течения беременности (88%) выявленная внутриутробная интоксикация плода является одной из причин высокой заболеваемости и летальности новорожденных детей.

Особенный риск отравления свинцом возникающий у женщин во время беременности возрастает во время кормления новорожденного грудью и в первые месяцы жизни. Среди женщин репродуктивного возраста более чем половина из числа обследованных имела повышенный уровень свинца в крови, чаще всего на 10 $\mu\text{моль/л}$.(микромоль/л.) Следовательно маленьким детям загодя обеспечены повышенные показатели по содержанию свинца в организме [183].

Г.И. Тарабаева [184] и Н.С.Толчинская [185] отмечают, что лактационная функция у работниц "свинцовой" профессии резко снижается. В ряде случаев лактация выключается с первых месяцев, причем установлена прямая зависимость между исчезновением молока у женщин и увеличением стажа работы со свинцом. Кратность лактационного периода находится также в прямой зависимости и от степени выраженности интоксикации организма матери. В среднем лактационный период продолжается от 3 до 5 месяцев, причем устанавливается постепенное исчезновение молока при последующих родах. Г.И. Тарабаева предполагает, что свинец оказывает свое действие на

железистый аппарат молочной железы, вследствие чего отмечается снижение лактации. Женское грудное молоко содержит свинец в количестве 5-12 мкг/л [186].

Экспериментально на крысах, подвергшихся воздействию свинца, установлено снижение способности к зачатию и плодовитости, увеличение числа мёртвого и резорбтивного потомства, появление случаев различия крысят по массе и длине тела, снижение выживаемости [186-188].

Комитет ВОЗ высказал мнение, что плод чувствителен к потенциальному воздействию свинца на умственное развитие, как и новорожденный ребёнок. Свинец активно переходит через плаценту от матери к плоду, следовательно, уровень свинца в крови женщин детородного возраста, должен быть таким же как и у детей [189,192]. При концентрации свинца в крови, равной 30 мкг/дл, снижается скорость проводимости периферических нервов, а при концентрации, равной 40 мкг/дл, наблюдается воздействие свинца на почки и репродуктивную функцию.

Исследованиями китайских учёных [193] показано, что содержание свинца в крови у мужчин выше, чем у женщин. Объяснение они видят в том, что свинец в крови соединяется с эритроцитами, количество которых у мужчин выше, чем у женщин.

Экспериментально исследованы особенности гонадотропного, эмбриотоксического и тератогенного действия свинца. Даже при кратковременном воздействии малых доз, не вызывающих изменений в общем состоянии, в крови и нервной системе (0,002 - 0,02 - 0,2 мкг/кг., шестикратно, в течение 10 дней) наблюдали увеличение массы семенников и предстательной железы, гипертрофию последней, нарушение сперматогенеза, извращение митозов, появление патологических форм сперматозоидов, снижение их подвижности в сперме, снижение синтеза или распада РНК в половых клетках; у самок крыс - нарушение эстрального цикла, атрофия коркового слоя яичников, дегенеративные изменения в яйцеклетках [194,195]. У крыс,

получавших свинец до спаривания и в период беременности, часты выкидыши, мёртвоорождённое или неполноценное потомство. При скармливании свинца только самцам снижалось количество крысят в помёте на 15%, уменьшалась масса тела у новорожденных на 12%, снижалась рождаемость потомства на 18%; при скармливании свинца только самкам было снижение соответственно - на 26%, 19%, и 41%; при скармливании тем и другим - на 35%, 29%, и 67%. Описаны врождённые уродства центральной нервной системы и скелета у потомства белых мышей и хомячков. Тератогенный эффект свинца связывают с действием его на наследственный аппарат клетки. У мышей и крыс, получавших ацетат свинца, значительно увеличивались хромосомные aberrации в клетках костного мозга. Предполагают, что это связано с нарушением синтеза ДНК вследствие увеличения активности лизосомных ферментов [196].

S.V. Chandra с соавторами [197] обнаружили, что у крысят, получавших свинец в течение пре- и постнатального онтогенеза, происходит снижение массы тела (на 52%), массы мозга (на 27%), содержания в мозге ДНК (на 28%), РНК (на 23%) и белков (на 15%).

Л.И.Носова [175] полагает, что токсическое действие свинца проявляется в критические фазы эмбриогенеза, результатом чего является обнаруженное нарушение роста отдельных зачатков скелета (в эксперименте).

Сообщается об увеличении числа спонтанных абортс среди женщин, проживающих вблизи плавильного производства, а также увеличение врождённых пороков развития [198]. Величина риска не была связана с дальностью расстояния места жительства женщины от завода, т.е. подвергались воздействию все женщины городка [199]. Комитет экспертов ВОЗ считает возможным риск увеличения числа спонтанных абортс при концентрации свинца в крови беременных женщин 30мкг/дл и уменьшении времени гестации при концентрации в крови беременных женщин более 15 мкг/дл [200].

Таким образом, свинец оказывает токсическое действие на все органы и системы организма женщины и на её репродуктивную систему. Проникая через плацентарный барьер, свинец влияет и на развитие плода.

1.3 Влияние свинца на организм детей

Проблема воздействия свинца на контингенты детского населения характерна для всех стран мира, при этом в ведущих странах Запада удалось в определённой степени локализовать эту проблему путём установления биологического мониторинга за содержанием свинца в крови детей, контроля за используемыми красителями, внедрения портативных измерительных приборов, осуществления массовой просветительской деятельности.

На загрязнение окружающей среды в первую очередь реагирует детское население. Дети – наиболее благоприятный объект для эпидемиологических исследований: они сгруппированы в детских учреждениях по месту проживания, обладают более высокой чувствительностью по сравнению с взрослыми, у них нет вредных привычек, наблюдаемые изменения не осложнены влиянием профессиональных факторов. Эффект отравления свинцом может проявиться и через много лет.

Предельный уровень содержания свинца в крови детей, превышение которого влечет за собой биологический ответ, с годами наблюдений постоянно понижается. Через годы родители с удивлением узнают от врачей причину частых головокружений, приступов тошноты, потери веса и заторможенности в росте и общем развитии своих горячо любимых чад – пассивное неконтролируемое отравление организма свинцом. Приблизительно такая модель уже привычное явление 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 [20, 39].

Рядом авторов показано, что антропогенные загрязнители (ксенобиотики) природы представляют особую опасность, прежде всего для здоровья детей. Эта группа населения является наиболее ранимой из-за возрастных особенностей. У детей всасывание свинца из желудочно-кишечного тракта повышено, чем отчасти объясняется их большая чувствительность к токсическому действию свинца. Степень всасывания свинца в их желудочно-кишечном тракте в 5 раз выше, чем у взрослых [104].

Недостаточность молока и молочных продуктов в рационе детей, обуславливающие кальциевый дефицит, усиливают всасывание свинца из кишечника в кровь. Вместе с тем, многочисленные исследования свидетельствуют о присутствии различных тяжёлых металлов как в материнском молоке, так и в искусственных молочных смесях, которые также служат источником поступления металлов в детский организм [126].

Существующая социально-экономическая нестабильность может усиливать или наоборот, ослабить влияние факторов внешней среды.

К неблагоприятным факторам окружающей среды особенно чувствительна кроветворная система, в частности система эритронов, которая непосредственно связана со всеми системами организма. Воздействие экологически неблагоприятных факторов на нормальные клетки кроветворной системы осуществляется как через геном, так и повреждением цитоплазматических мембран, что приводит либо к гибели мембран, либо к её структурно-функциональным нарушениям.

Особую озабоченность вызывают данные о повышении уровня свинца в крови детей в возрасте 9 мес.—3 года. Так, при обследовании 4196 детей данной возрастной группы, проживающей в городах, содержание свинца в крови 780 детей превышало 10 мкг/дл, а у 71 было больше 25 мкг/дл. При этом отмечено, что концентрация свинца в крови городских детей значительно

выше, чем у их сверстников, проживающих в пригородной и сельской местности. Описаны случаи повышения уровня свинца в крови детей до 4,6 мкмоль/л при использовании посуды, обработанной свинцовыми красителями. В последние годы появились данные о возможности проникновения токсических концентраций свинца в растущий организм через плаценту и грудное молоко [201]. Показано, что содержание свинца в молоке может достигать 126,6 мкг/л, тогда как, по рекомендации ВОЗ, этот показатель не должен превышать 2-5 мкг/л [12]. Следует отметить, что уровень свинца в молоке значительно отличается у женщин различных стран, составляя в среднем в 90-х годах 45 мкг/л в Италии, 35,9 мкг/л в Австрии и 88,4 мкг/л в Польше. Полагают, что более низкое содержание свинца в грудном молоке женщин Австрии объясняется почти исключительным использованием в этой стране топлива, не содержащего свинец. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что высокое содержание свинца в плаценте и грудном молоке приводит к задержке психомоторного развития организма [122]. Дети раннего возраста особенно уязвимы и могут страдать заболеваниями мозга и задержкой умственных способностей при более низких концентрациях свинца.

Исследования, проведённые в Карагандинской области, показали, что содержание свинца в пуповинной крови и в волосах новорожденных значительно превышают норму и колеблются в пределах 0,21 - 0,27 мкг/мл, в волосах ребёнка 0,7 - 8,73 мкг/г. Обнаружена сильная корреляционная зависимость между показателями содержания данного металла в крови и волосах новорожденного [201,203,68].

Наблюдается достоверное превышение содержания свинца в крови детей Усть-Каменогорска, проживающих вблизи свинцово-цинкового комбината по сравнению с детьми из зоны с иной экологической обстановкой (превышение содержания свинца в 1.9 раз) Однако соотношение концентраций в крови детей свинца и содержанием его в почве не всегда соответствуют. Это говорит не

только о нелинейности процесса накопления свинца в крови, но и существовании иных источников поступления свинца в организм, помимо воздуха и почвы [25].

Установлено, что одним из главных факторов накопления свинца в крови детей является превышение допустимого уровня содержания свинца в красках, которое составляло от 6 до 8 мг/см, при безопасном уровне 1 мг/см.

Отметим также, что уровень свинца в крови у детей никак не связан с принадлежностью к определённому полу, а величина прожитых лет важна только для взрослого населения. У детей обоих полов уровень свинца начинает падать по достижении 14 лет. Вполне возможно, что у детей меньшего возраста повышенный уровень свинца связан с гастроинтестинальной абсорбцией, он является как бы следствием "болезни грязных рук".

Свинец поступает в кровь, а оттуда – в другие органы, аккумулируясь в основном в костях, почках, печени и мозге. Какая-то часть его выводится вместе с мочой, часть накапливается в волосах и костях. Но свинец накапливается в разных количествах в зависимости от возраста, рациона питания и главное - от пола. Для взрослого человека усвояемость свинца после приема пищи составляет 6%, тогда как до приёма пищи - 60-80%, а дети младшего возраста усваивают свинец до 50% даже после приёма еды.

Относительно дозы свинца в крови, оказывающей первоначальный повреждающий эффект, сведения в литературе противоречивы. По мнению С.М. Shy [87] свинец фактически не имеет порогового действия и даже при концентрации в крови меньше 20 мкг/100мл может вести к нарушению умственного развития у детей раннего возраста. G.R. Russel [188] отмечал, что энцефалопатия развивается при дозе свинца выше 80 мкг/100мл крови. В Великобритании предложено три пусковых уровня дозы свинца крови, оказывающих повреждающие эффекты: 1-25 мкг/100 мл - для детей, 25-35 мкг/100мл - возможно будут наблюдаться ответные реакции; 35-50 мкг/100 мл - у отдельных лиц могут отмечаться симптомы интоксикации свинцом.

Зельцером М.Е. и Ж.А. Абылаевым [108] приводятся цифры уровня свинца около 50мкг%, когда отмечается начальная форма интоксикации свинцом.

Нервно-психологические дефекты, которые вызываются у детей хроническим влиянием свинца, часто оказываются недостаточно острыми, чтобы можно было наблюдать резкие изменения в состоянии здоровья детей. Однако даже при низком уровне нейротоксического эффекта свинец наносит урон развивающемуся детскому мозгу и нервной системе, в результате чего наблюдается понижение внимания и IQ (коэффициента интеллекта), угнетается способность к чтению и усвоению материала и др. Такие эффекты могут быть обнаружены при тщательно проведенных исследованиях.

В литературе чаще всего сообщается о том, что в загрязнённых районах в 1,5 - 2,0 раза повышена общая заболеваемость населения и распространены неспецифические синдромы, которые относятся к функциональной патологии. К таковым относятся дети со сниженным иммунным ответом и аллергией, больные с патологией сердечно-сосудистой системы и различными формами неврозов. Поражение центральной нервной системы, печени, почек, системы крови могут проявляться синдромом ксеногенной интоксикации. Загрязнение окружающей среды свинцом может быть причиной умственной отсталости, анемии [17].

Установлена связь между заболеваемостью бронхитами, бронхиальной астмой, эмфиземой лёгких, повышением смертности от болезней органов дыхания и загрязнением окружающей среды. По данным М.С. Игнатовой и др. [206,207] в регионе загрязнённом солями тяжёлых металлов частота патологии органов мочевой системы равнялась 187:1000 детского населения, в то время в контрольном районе она не превышала 60:1000. Ими также установлено, что у детей патология мочевой системы имеет малую выраженность и моносимптомность. И.М. Османов [208] при динамическом наблюдении за детьми экологически неблагоприятного региона в течение 5 лет пришел к выводу, что количество детей с заболеваниями мочевой системы возрастает

вдвое. При лабораторном исследовании детей с мочевого патологией некоторыми учеными обнаружена низкая глюкозурия [40,11,122].

Очень трудно выделить воздействие на организм детей одного конкретного ксенобиотика. Это связано с тем, что в одном районе можно встретить несколько загрязнителей и их влияние чаще всего комплексное. Замечено, что у детей, проживающих в районах, где зафиксирован высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха свинцом, в волосах концентрация этого элемента выше допустимого уровня. Выявлена высокодостоверная связь содержания металла в волосах и в атмосферном воздухе, что говорит о преимуществе аспирационного пути проникновения металлов в организм в условиях города, что не противоречит литературным данным [68]. Субклинические нейрофизиологические проявления могут наблюдаться среди детей более раннего возраста с умеренно повышенным уровнем свинца в крови 40-80 мкг на 100мл [209, 210].

Veerula G.R. et al. обнаружили более высокие уровни свинца в крови и моче после введения пенициллина детям с гиперреактивностью чем у контрольных детей, что может свидетельствовать о возникновении гиперреактивности вследствие воздействия свинца [77].

Комитет экспертов ВОЗ, рассматривая данные о свинце на своём 26 заседании, постановил, что количество свинца, необходимого для развития патологии у человека эквивалентно 50 мг/кг массы тела. На 30 заседании Комитета экспертов, был оценён уровень риска для детей, включая грудных, равный ниже 25 мкг/кг массы тела. Результаты обследований детей с концентрацией свинца в крови ниже 25 мкг/дл свидетельствуют о том, что коэффициент интеллектуальности снижается в среднем на 1-3 отметки при каждом повышении концентрации свинца в крови на 10 мкг/л [37].

Многочисленными исследованиями, результаты которых были обобщены Международной программой по химической безопасности показано, что свинец может вызвать существенную задержку психического развития, снижение

интеллекта, а в связи с этим - аномалии поведения, школьную неуспеваемость и т.п. Так, показано, что чем выше уровень свинца в пуповинной крови, тем ниже индекс интеллектуального развития у детей. Исследования по воздействию свинца на организм матери и новорожденного позволили установить взаимосвязь между снижением массы тела при рождении, содержанием свинца в большеберцовой кости матери и повышенным содержанием свинца в пуповинной крови, что доказывает возможность трансплацентарного перехода свинца в организм плода. Характерна динамика свинца в крови. Так, у матери его уровень больше, чем у новорожденного, а у ребёнка уже в возрасте 6-12 месяцев уровень свинца в крови меньше, чем у новорожденного. Наблюдаемая закономерность, по-видимому, обусловлена процессами выведения металла из организма и его активной кумуляцией и связыванием с биосубстратами растущего организма [211].

Поступление свинца в организм с питьевой водой, обнаруживало содержание свинца в плаценте и мембранах хориона. В регионах экологического неблагополучия выявлена мутагенная активность водной среды, её генотоксичность, что может определять генотоксичность грудного молока, в образцах которого обнаруживается свинец, медь, кадмий и др. [212].

Выявлена высокая связь найденных изменений с возникновением ряда заболеваний у матерей и их новорожденных детей. Так, доказано, что распространённость болезней мочевой системы у детей, проживающих в загрязнённом тяжёлыми металлами районе, обусловлена выделением последних через почки и их повреждающим воздействием на паренхиму. Предполагается, что основным патогенетическим механизмом развития нефропатии является длительное токсическое действие низких доз тяжёлых металлов на клеточные мембраны с развитием интерстициального процесса. Ухудшение качества окружающей среды в последнее время и одновременный рост числа нефропатий у детей позволяют предположить наличие взаимосвязи между указанными явлениями. Высказано предположение о взаимосвязи между

экологической обстановкой и обменными нефропатиями. На основании статистического анализа заболеваемости детей по данным обращаемости установлен более высокий уровень распространенности заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе, по сравнению с детьми, живущими в условно "чистом" районе [209,208,111,122,44,23]. Исследования, проведенные в Англии, показали, что смертность от нефритов выше в промышленных регионах.

У детей токсическое влияние свинца усугубляется повышенной чувствительностью центральной нервной системы к патогенным факторам окружающей среды. Так, токсичность свинца в онтогенезе проявлялась такими аномалиями развития, как задержка роста, аномалии скелета, ранняя постнатальная гибель, задержка умственного развития. У детей раннего и школьного возраста низкие дозы свинца вызывают нарушения поведения, нейропсихологические расстройства, снижение коэффициента умственного развития, неустойчивую походку [213,100,102,122].

Определено, что различная степень чувствительности растущего организма на изменения экологической обстановки связана с особенностями функционирования систем, ответственных за их гомеостаз. К ним относятся монооксигеназная, антиоксидантная, иммунная, а также нервная и эндокринная системы, обеспечивающие нейрогуморальную регуляцию. Каждому периоду жизни, от детских лет до пожилого возраста, свойственны определённые взаимоотношения организма и окружающей среды. Возрастным изменениям подвержена также интенсивность химических реакций в клетках и тканях живого организма. Интенсивность обменных процессов выше в молодом возрасте, в том числе синтеза нуклеиновых кислот-ДНК, РНК. Различия в чувствительности обуславливаются пониженной ферментативной активностью в детском возрасте. Снижение скорости метаболизма ксенобиотиков в детском возрасте объясняется незрелостью ферментных систем: а) окисления, б) конъюгации (с глюкуроновой и другими кислотами). В связи с меньшей

активностью ферментов микросомального окисления в детском организме по сравнению со взрослым процесс образования более токсичных, чем исходные химические соединения, продуктов метаболизма протекает медленнее и поэтому действие последних представляет меньшую опасность [24].

Значительный интерес у учёных вызывает изучение влияния свинца на познавательную деятельность детей при уровнях заражения ниже, чем те, которые вызывают явные признаки энцефалопатии. Оригинальная работа была сделана H.L. Needleman и его коллегами [214]. Так как отравленные свинцом дети являются часто бедными и живут в бедных районах, изучение их познавательного функционирования было затруднено по разным причинам. Однако, исследования Needleman и его коллег сосредоточились на белых, англоговорящих детях из рабочего или среднего класса. На основе экстраполяции уровней свинца в молочных зубах и в крови, диапазон воздействия, как сообщали, изменялся от 12 до 54 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Были описаны, связанные с влиянием свинца, показатель интеллекта, устная речь, внимание, работа в классе. Авторы сделали вывод: "Воздействие свинца, в дозах ниже тех, которые производят признаки, достаточно серьезные, чтобы быть диагностированными клинически, связано с нейропсихологическим отставанием, которое может мешать работе в школе".

Результаты Needleman и коллег были повторены и расширены в многочисленных перекрестных исследованиях с традиционным изучением интеллекта, то есть измерением показателя интеллекта, как типичный результат [223]. Показатель интеллекта был выбран из-за его сильных психометрических свойств и потому что он "достаточно хорошо стандартизирован, чтобы быть сопоставимым при изучении, и достаточно прост для регулятора в контексте здравоохранения". Очевиден факт, что существует взаимосвязь между показателем интеллекта и уровнем свинца в крови. Величина этого влияния была предметом спора (Dietrich и др., 1993; Tong и другие, 1996; Winneke и Kramer, 1997) [215-217, 224], хотя декремент 1-3 пункта в показателе

интеллекта при увеличении уровня свинца в крови от 10 до 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ и декремент 5-10 пунктов показателя интеллекта с умеренным уровнем воздействия (до 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$) неоднократно подтверждался (Wasserman и другие, 2000a, b) [218].

Dietrich et al [215] изучили влияние свинца на развитие двигательной функции в неонатальный и постнатальный периоды при низком и умеренном уровнях воздействия. Мелкая двигательная функция была поражена больше, чем крупная двигательная функция при уровне в 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$. 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 вазомоторной функции.

Не удивительно, что более высокие уровни воздействия свинца связаны с более серьезными нейропсихологическими ухудшениями. Faust и Brown провели обширные нейропсихологические тесты в группе детей от 5 до 12-лет с уровнями свинца в крови в диапазоне 30-60 $\mu\text{g}/\text{dl}$. По сравнению с детьми, не подвергавшимися воздействию свинца, исследуемые дети выполнили тесты значительно хуже в отношении мелкой двигательной функции, языка, вербальной памяти и концентрации внимания [219].

Последующие длительные исследования детей, подвергнутых воздействию свинца, показывают, что нейропсихологический дефицит, подобно изменениям в показателе интеллекта, сохраняется и во взрослой жизни (White. F et al., 1993; Stokes и другие 1998) [220,221]. Stokes и его коллеги [221] 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 $\mu\text{g}/\text{dl}$ в 1974 году. В 1975 году уровень свинца в крови был известен приблизительно у 25% от общего

числа обследуемого контингента и составлял 49.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Рентгенфлюоресценция содержания свинца в большеберцовой кости, признанная для измерения 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 воздействию свинца группа 2.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$., не подвергавшаяся группа 1.6 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)). Подвергавшаяся воздействию свинца группа выполнила тесты на познавательную деятельность значительно хуже, включая оценку времени реакции, просмотровую и операционную функции (познавательную гибкость и абстрактное рассуждение), так же как тесты на мелкую двигательную функцию и постуральную стабильность.

Stokes и его коллегами также описаны отклонения периферической нервной системы, которые типично увязываются с профессиональным отравлением свинцом взрослых [221]. Данные 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 (Adams и Victor, 1993) [222].

White и коллеги (Whited et al, 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 годами, 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. Физические симптомы отравления, отмеченные в течение госпитализации (например: рвота, анорексия, гиперраздражительность), связаны с уровнем свинца в крови равным или превышающим 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$. При обследовании взрослых, группа, подвергшаяся воздействию свинца, хуже выполнила задания на абстрактное

рассуждение, познавательную гибкость, вербальную память, скорость говорения и мелкую моторную скорость.

Кроме того, при изучении влияния на познание, отмечается влияние раннего отравления свинцом на последующее социально-эмоциональное развитие. Sciarillo и его коллеги заметили, что у 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 $\mu\text{g}/\text{dl}$ [225]. Needleman и коллеги сообщили, что у 7-летних мальчиков связь между свинцом и антиобщественным поведением была пограничной, но увеличилась в значительной мере к 11 годам [223]. Первое перспективное исследование пренатального воздействия свинца и преступности несовершеннолетних показало рост антиобщественного поведения даже при низких дозах воздействия [224].

Хотя воздействие свинца авторы связывают 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 обнаруживают 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. Однако, свинец также затрагивает мозговые системы, которые регулируют социально-эмоциональную функцию. Mendelsohn et al [226] исследовали детей, которые были слишком малы, чтобы испытать последствия академической неуспеваемости. Дети в возрасте 12-36 месяцев с уровнем свинца 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ были обследованы, используя стандартизированный комплект тестов (Шкала Бейли Младенческого Развития) для измерения факторов, связанных с социально-

эмоциональной функцией. Результаты детей, которые подвергались воздействию свинца, были значительно хуже, чем у других детей в отношении эмоционального регулирования и ориентировки.

Совершенно очевидно, что разнообразие факторов может или увеличить или уменьшить чувствительность индивидуума к токсину. Как уже отмечалось, несколько переменных, связанных с нормальным развитием, увеличивают уязвимость маленьких детей к нейротоксическому влиянию свинца. Однако, есть и другие факторы, из-за которых дети более уязвимы к воздействию свинца. Среди них - социально-экономический статус (СЭС) [227].

Хотя механизмы влияния СЭС на нейротоксичность свинца не известны, есть несколько сопутствующих обстоятельств, которые увеличивают вероятность большего поглощения свинца. Кроме увеличения поглощения свинца, недостаток питания может увеличить влияние свинца на мозг. Показано, что поглощение свинца в первичных культурах эндотелиальных клеток бычьего мозгового капилляра было активизировано истощением внутриклеточных запасов кальция. Предполагается, что повышенное поглощение свинца уничтожает капиллярные эндотелиальные клетки и, таким образом, разрушает гематоэнцефалический барьер [228].

Влияние окружающей среды на нейротоксичность свинца было выявлено в недавних исследованиях с использованием лабораторных крыс. Сразу после отнимания от груди, детеныши крысы были помещены или в истощенную или в обогащенную среды. Половина животных в каждой среде была подвергнута воздействию свинца через питьевую воду. И хотя у крыс, подвергнутых воздействию свинца, наблюдался равный уровень свинца в крови и в мозге, крысы, выросшие в истощенной среде показали дефицит обучения. А крысы, выросшие в обогащенных средах, действовали подобно крысам, не подвергавшимся воздействию свинца. Диетические факторы не объясняют разную чувствительность групп крыс, так как кроме свинца, диета была идентична (Schneider и другие, 2001) [229].

Есть множество экологических факторов, которые могут влиять на реакцию мозга на нейротоксин, типа свинца. В исследовании, описанном выше, подвергшиеся воздействию свинца крысы в истощенной среде имели значительно уменьшенный нейротрофический коэффициент экспрессии гена в гиппокампе [229]. Особый интерес представляют изменения в нервной структуре, замеченные в течение роста и развития (формирование синапса, синаптическая передача, пластичность нейрона и выживание клетки). Кроме того, экологическое обогащение также способствует выживанию новых гиппокампальных нейронов, продуктов нейрогенеза [230].

Многочисленными исследованиями показаны разные пределы нейротоксичности свинца для детей и нет для них «безопасного» уровня свинца.

Используя уровни свинца в венозной крови, как индекс, верхним приемлемым пределом для детей в начале 1960-х было 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$, уровень, при котором отравление свинцом было связано с явными физическими признаками. Многочисленные исследования показали, что более низкие уровни воздействия свинца также приводят к повреждению мозга у детей, поэтому верхний предел допустимого уровня свинца в крови был уменьшен. Таким образом, в 1975 он был понижен до 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$, в 1985 до 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ и наконец, в 1991 до 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Pueschel и другие, 1996) [231].

Концентрация в 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ соответствует молярной концентрации 0.48 μM . Однако негативные воздействия свинца происходят и при концентрациях в несколько раз ниже, чем клинический порог. Например, свинец затрагивает калмодулин (Ferguson и другие, -2000) и синаптоагмин при наномолярных концентрациях и пикомолярных концентрациях [232,233].

Изложенное позволяет утверждать, что для детей нет "безопасного" уровня свинца.

Стратегия борьбы с детским отравлением свинцом заключается в идентификации детей, подвергнутых ядовитым уровням свинца, при помощи

анализа крови. Однако, из-за короткого периода распада свинца в крови (несколько недель), период, в течение которого свинец может быть обнаружен в крови, может быть намного короче, чем продолжительность его токсических действий в мозгу. При попадании свинца в мозг, он очень медленно выводится, из-за периода его распада в мозгу, равному, приблизительно, 2 годам. Кроме того, при локализации в мозгу, свинец не может быть удален химическими агентами (Rogan и другие, 2001). Соответственно, даже после того, как уровень свинца в крови уменьшился до незначительных концентраций, свинец, который был депонирован в мозгу, продолжает проявлять свое нейротоксическое влияние. Таким образом, как только повышенная концентрация свинца в крови была обнаружена, уже слишком поздно предотвращать вредное влияние свинца на развивающийся мозг. Этот факт, плюс то, что даже очень низкие уровни свинца в крови негативно воздействуют на развитие, указывает, что единственный способ предотвратить отравление свинцом детей состоит в том, чтобы абсолютно предотвратить попадание свинца в детские тела.

1.4 Молекулярные механизмы нейротоксичности свинца: влияние на центральную нервную систему

На протяжении десятилетий свинец – один из сильных и распространенных нейротоксических агентов – является объектом интенсивных исследований на самых разных уровнях, от поведенческого до молекулярного. Благодаря этим исследованиям достигнуты внушительные успехи в понимании биохимических, физиологических, психофизиологических механизмов его влияния, однако до сих пор точный механизм его токсического действия окончательно не установлен.

Экспозиция свинца вызывает нейротоксическое воздействие, включающее поведенческие, морфологические и нейрофизиологические эффекты. В исследованиях *in vivo* отмечены множественные изменения нейрохимических

параметров, структуры мозга, дефицита научения и памяти. До сих пор не существует единой гипотезы относительно механизмов токсичности свинца, достаточной для того, чтобы объяснить, как явления на клеточных и региональных уровнях определяют (обуславливают) поведенческие и когнитивные дисфункции, наблюдаемые у людей и животных, подвергшихся токсическому воздействию свинца.

Давно известно, что увеличение концентрации свинца в организме человека, а особенно ребенка, приводит к появлению проблем, связанных с поведением, снижению уровня интеллекта (IQ), нарушению внимания и ухудшению восприятия пространства и пространственного ориентирования [219]. Ряд исследований убедительно показал, что такие экспериментальные животные, как мыши, крысы, обезьяны, так же, как люди, страдают от дефицита научения, если уровень свинца в их крови превышает 10 мкг/дл [234, 235]. Действие свинца на взрослых или животных постнатального возраста не было обусловлено изменениями сенсорных, моторных или мотивационных функций. Оно, скорее всего, вызывается прямым воздействием свинца на процесс научения. Эти поведенческие исследования установили, что крысы и обезьяны могут успешно использоваться как модели для изучения свинцовой нейротоксичности, что, безусловно, облегчает изучение физиологических и молекулярных механизмов, нарушаемых свинцом.

После рождения в мозгу развиваются сложные нейрональные сети, которые запускают информационные процессы в ответ на сенсорные воздействия. Эффективность развития нейральных сетей зависит от «обогащенности» сенсорной среды, индивидуального опыта. Образование нейральных сетей осуществляется посредством синаптических связей, благодаря которым усиливаются зависимые от активности механизмы. Наоборот, синапсы, которые не используются, могут быть ослаблены или даже утрачены. Научение критически зависит от развития новых цепей,

которые есть, по существу, результат образования, селекции или утраты синапсов. Так как дефицит научения наблюдается у животных, подвергшихся воздействию свинца до и/или после рождения, свинец может вмешиваться в процесс перестройки синапсов. Действительно, хроническая экспозиция свинца у крыс ухудшала развитие долговременной посттетанической потенциации (ПТП) в зубчатом ядре и области CA₁ гиппокампа [236,237].

ПТП обеспечивает возможность длительной циркуляции возбуждения в заинтересованных сетевых структурах и сохранение следа на время, достаточное для осуществления в клетке перестроек, обеспечивающих долговременное хранение информации. ПТП в гиппокампе - это главная экспериментальная модель, которая используется для изучения роли синапсов в научении и памяти [237].

1.4.1 Свинец и другие металлы

Изучение взаимодействия свинца с другими молекулами в биологических системах может помочь понять, какие синаптические процессы чувствительны к свинцу. Например, было обнаружено, что существует взаимосвязь между железом, цинком и свинцом, а также между свинцом и кальцием. Например, у крыс, в диету которых входил свинец, отмечены низкие концентрации цинка и меди [238]. Возможно, цинк, свинец и железо взаимодействуют с идентичными белками. Для транспортных протеинов, которые опосредуют усвоение металла в кишечнике, цинк и свинец, вероятно, выступают как конкуренты за связывание с белком. Действительно, цинк и свинец, должно быть, конкурируют за единственное место связывания на альфа-аминолевуленовой кислотной дегидратазе (АЛКД) и на металлотионине. По-видимому, свинец более активен, чем цинк, так как АЛКД активируется свинцом при значительно более низких концентрациях свинца, чем цинка. Так как высокие концентрации цинка обнаружены на

синапсе, и так как было показано, что цинк модулирует активацию NMDA-рецепторов, свинец может нарушить глутаматэргическую функцию. Действительно, электрофизиологические, биохимические и поведенческие исследования продемонстрировали свинец-глутаматэргическое взаимодействие.

1.4.2 Действие свинца на кальций-зависимые процессы

В течение многих лет изучалась гипотеза, что свинец токсичен из-за того, что он прерывает кальций-зависимые механизмы. Диета с дефицитом кальция приводила к повышению содержания свинца у детей и экспериментальных животных. Было высказано предположение, что кальций может блокировать усвоение свинца в кишечнике, так как свинец - это мощный блокирующий агент кальциевых каналов в возбудимых тканях [239]. Свинец и кальций конкурируют друг с другом за одни и те же места (сайты) связывания на белках, принадлежащих к большому семейству ион-связывающих белков. Члены этого семейства включают калмодулин, S-100, калретинин, парвальбумин. Свинец замещает кальций в активации калмодулин-зависимой фосфодиэстеразы [240]. Более того, ветвление дендритов, наблюдавшееся в нейронах гиппокампа, подвергавшихся воздействию ингибитора калмодулин-зависимой протеинкиназы II, блокировалось свинцом [241]. Ветвление дендритов обеспечивает нейроны новыми связями, что совершенно необходимо для научения. Действительно, у трансгенных мышей, у которых экспрессируется мутантный ген калмодулин-зависимой протеинкиназы II, обнаруживаются дефекты пространственного научения [242]. Следовательно, дефицит научения, вызванный свинцом, можно объяснить воздействием свинца на калмодулин-зависимые белки [243].

1.4.3 Действие свинца на протеинкиназу С

Другой белок, который нуждается в присутствии кальция для активации и сам чувствителен к свинцу, - это протеинкиназа С. Оказалось, что пикомолярные концентрации свинца так же активируют протеинкиназу С, как микромолярные концентрации кальция [244]. Недавно была выдвинута гипотеза, что свинец в субнаномолярных концентрациях действует как частичный агонист протеинкиназы С, а в наномолярных - как ее антагонист [245]. Функция протеинкиназы С - преобразовать сигналы, генерируемые множеством эффекторов, посредством специфических рецепторов. В ответ на эффектор фосфатидил-инозитол 4,5-бисфосфат расщепляется фосфолипазой С, вследствие чего происходит преходящее увеличение диацилглицерола и инозитол 1,4,5-трифосфата. Диацилглицерол связывается с протеинкиназой С, что приводит к смещению фермента к мембране и его взаимодействию с фосфатидилсерином, - кофактором, который необходим для активации фермента. Протеинкиназа С обнаружена в микрососудах мозга крысы, эндотелиальных клетках сетчатки быка, клетках глиомы крысы. Следовательно, экспозиция свинцом интактных клеток приводит к активации протеинкиназы С.

В результате активации протеинкиназы С включаются гены, которые регулируются факторами транскрипции AP-1. AP-1 - это димер белков из семейства *jun* или гетеродимерных белков семейств *jun* и *fos*. Гены семейств *c-jun* и *c-fos* - это гены мгновенного раннего ответа (ГМРО), которые включаются через минуты после стимуляции [246]. Недавно было продемонстрировано увеличение AP-1 ДНК связывающей активности в клетках, экспонированных микромолярными концентрациями свинца. Вызванное свинцом усиление AP-1 ДНК связывающей активности, утрачивалось в РС 12 клетках в результате истощения протеинкиназы С, что говорит о роли киназы в этом процессе. Данные экспериментов на РС 12 клетках представляются достаточным основанием для предположения, что свинец вызывает генную (ГМРО) активацию протеинкиназы С.

Таким образом, свинец - мощный активатор протеинкиназы С в ферментативных системах, и в интактных клетках свинец активирует каскадные явления посредством механизмов, которые зависят от протеинкиназы С.

Основная гипотеза заключается в том, что свинец ухудшает научение, вмешиваясь в механизмы активации, которые усиливают синапсы во время критического периода онтогенеза, когда постнатальный опыт критичен для когнитивного развития. Механизмы, запускаемые активацией, которые, вероятно всего, прерываются свинцом, это именно те, для которых необходим кальций, то есть в первую очередь связанные с протеинкиназой С. С участием протеинкиназы С осуществляется множество жизненно важных процессов в клетке. Фосфорилирование синаптических белков протеинкиназой С связано с осуществлением ПТП, а ингибиторы протеинкиназы С блокируют его индукцию. Процессы, существенные для синаптической передачи, такие, как биосинтез нейротрансмиттеров, лиганд-рецепторные взаимодействия, проводимость ионных каналов, ветвление дендритов также частично регулируются протеинкиназой С и поэтому могут подвергаться воздействию свинца.

Следовательно, исследования протеинкиназы С на животных моделях могут помочь понять молекулярные пути, ответственные за дефицит когнитивного развития, вызываемого свинцом.

1.4.4 Зависимость воздействия свинца от его концентрации

Хотя свинцовая интоксикация ясно продемонстрирована в разных системах, мало известно о нейротоксичности этого металла при его низких концентрациях *in vivo*. В работе [247] на крысах, самцах и самках, линии long Evans, исследована функция окулomotorной системы (поствращательный нистагм, ПВН) до и через три месяца после регулярной экспозиции раствора

ацетата свинца в очень низкой концентрации (50 ppm). Результаты показали, что потребление ацетата свинца с питьевой водой в течение трех месяцев не вызывало ухудшения в поведении животных или появления клинических признаков свинцовой интоксикации. В противоположность этому, анализ вестибуло-окулярного рефлекса выявил значительные изменения параметров ПВН, которые проявились уже при очень низких концентрациях свинца в крови и нервной ткани. У животных, получавших с питьевой водой соль свинца, ухудшение ПВН было очевидно и статистически достоверно связано с уровнем свинца в крови и мозге. До того, как экспериментальные животные начали получать свинец, у них и контрольных животных все исследованные параметры ПВН были нормальными.

Результаты исследования показали, в первую очередь, что структуры ствола мозга и мозжечка, в которых локализуются нейральные цепи вестибуло-окулярного рефлекса, являются мишенью нейротоксического действия свинца. Эти данные также показали, что невозможно оценить общий токсический порог концентрации свинца в крови и нервной ткани, который бы позволил точно предсказать появление дисфункции ПВН.

Таким образом свинец осуществляет нейротоксический эффект даже при низкой концентрации, вероятно, через модификацию мембранных свойств вестибулярных рецепторов и вмешательство в процесс их деполяризации. Хорошо известное действие свинца на ионный канал, который переносит кальций [248], может нарушить механизм деполяризации вестибулярных рецепторов. Мозжечок, который осуществляет полный контроль вестибулярной системы и глазодвигательных ядер [249], тоже подвергается действию свинцовой интоксикации. Результатом интоксикаций клеток Пуркинье может быть увеличение их прямого тормозящего действия на вестибулярное ядро (Дейтерса) и глубокие ядра мозжечка. Уменьшенный возбуждающий выход глубоких ядер мозжечка, в свою очередь, может быть ответствен за торможение активности наружных окулярных мышц, в то время как прямое торможение

вестибулярных ядер может объяснить уменьшение ПВН вестибулярного компонента. Нельзя, конечно, исключить и прямого тормозного действия нейротоксичности свинца на активность окулomotorных и вестибулярных нейронов.

1.4.5 Накопление свинца в различных участках головного мозга

Исследования показали значительные различия в распределении свинца в исследованных нервных структурах [247]. Самая высокая концентрация его отмечена в конечном мозге, где она почти в два раза выше, чем в препарате ствол мозга-мозжечок. Известно, что свинцовая интоксикация ухудшает когнитивные функции [250]. Однако, поскольку значительные нарушения вестибуло-окулярного рефлекса не сопровождались нарушениями поведения, авторы предполагают, что ствол мозга и мозжечок являются более чувствительной мишенью свинцовой интоксикации, чем другие структуры мозга [247].

Исследование накопления свинца в крови и разных областях головного мозга линейных крыс (Wistar) при их хроническом отравлении азотнокислым свинцом в дозах, ниже предельно допустимых (160ppm или 320ppm), показало, что свинец в разных областях головного мозга накапливается неравномерно. Его накопление линейно зависит как от разовой дозы свинца в питьевой воде, так и от суммарного времени экспозиции токсиканта [251].

1.4.6 Свинец и апоптоз

Еще один из предполагаемых механизмов нейротоксичности свинца - апоптозная смерть клеток. Эта проблема остается пока мало изученной. Несколько направлений исследований действия свинца поддерживают мнение, что он может вызывать два типа нейрональной клеточной смерти апоптоз [252] и/или некроз [253]. Апоптоз - это регулируемый генами феномен,

осуществляемый в физиологических и патологических условиях и характеризующийся четкими морфологическими свойствами, включая конденсацию хроматина, сморщивание клетки и ядра, мембранные пузырьки и олигонуклеосомальную фрагментацию ДНК [254]. Одни из семейств генов, тесно связанных с этими регуляторными путями, способствуют апоптозу, другие, наоборот, ингибируют его. Апоптоз осуществляется рядом про- и антиапоптозных генов, экспрессирующих гомологичные белки семейства Bcl-2, таких, как Bax [255] и Bcl-2 [256], которые играют важную роль в определении того, подвергнется ли клетка апоптозу. Есть данные, что свинец может провоцировать апоптозную смерть нервных клеток мозжечка [257] и фоторецепторов палочек [258,259].

Известно, что гиппокамп, играющий важнейшую роль в поведении, процессах памяти и научения, ориентировке в пространстве, подвергается воздействию свинца, особенно у детей, причем механизм его воздействия также до конца не известен. Недавно гипотеза апоптозного действия свинца была проверена исследованиями, проведенными на 72 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 2-4 и 12-14 недель, которые подвергались в течение 7 дней интенсивной экспозиции ацетатом свинца интраперитонеально в дозе 15мг/кг. Были выявлены апоптозные клетки, количество которых, по сравнению с контролем, увеличилось в несколько раз (более, чем в три раза у юных крыс, и в 6,5 раз - у взрослых), при этом общее количество апоптозных клеток у юных крыс было достоверно выше [260]. Выявленный этими же авторами более высокий уровень отношения Bax/Bcl-2 экспрессии белка важного индекса апоптозной клеточной смерти - позволил предположить, что вызванная свинцом нейротоксичность может быть обусловлена облегчением апоптоза. Более высокий уровень Bax белка у юных крыс свидетельствует об их большей чувствительности к действию свинца, что подтверждается и большим количеством апоптозных клеток в незрелом гиппокампе. Показано, что Bax

активно экспрессируется в церебральной коре и мозжечке новорожденных крыс, а у взрослых интенсивность этого процесса существенно снижается [261].

1.4.7 Свинец как конкурент кальция

Хорошо известно, что экспозиция свинца в низких концентрациях влияет на разные системы и устройства. Из-за большой продолжительности полужизни тяжелых металлов они осуществляют аккумулирующее действие, которое, в свою очередь, приводит к экспоненциальному росту их концентрации в крови и тканях. Кроме канцерогенного воздействия их компонентов и кроме их включения в хронические респираторные заболевания, есть риск, что тяжелые металлы могут приводить к повреждению нервной системы. Среди тяжелых металлов свинец (Pb) представляет собой главный токсин окружающей среды в мире. Этот загрязнитель вызывает хорошо установленные гематологические и гастроинтестинальные дисфункции, а также неврологические нарушения. Рядом исследований показано, что продолжительная экспозиция свинца замедляет проведение возбуждения по нерву и вызывает изменения гомеостаза кальция [262]. Подобно кадмию, никелю, кобальту, свинец взаимодействует с ионными каналами, которые, как было сказано выше, транспортируют ионы кальция посредством калмодулин-опосредующих механизмов и конкурируют с кальцием за Ca⁺ калмодулин связывающие сайты [263]. Токсические эффекты свинца, по-видимому, обусловлены также стимуляцией реакций перекисного окисления липидов, происходящих в мембране клетки [264]. Действительно, было показано, что, как и в клетках других тканей, в нейронах свинец осуществляет перекисное окисление липидов, которое, в свою очередь, приводит к изменениям состава и функции мембран, вызывая повреждения, нарушения функций и даже гибель клеток. Увеличение перекисного окисления, по-видимому, происходит в специфических корковых областях, что подтверждается неоднородностью распределения свинца в центральной

нервной системе. Более того, недавно было показано, что нейротоксический эффект свинца опосредуется взаимодействием с дофаминэргической системой, при этом ухудшается регуляция дофаминэргической активности [265]. Так как высвобождение нейротрансмиттера зависит от транспорта кальция, свинцовая интоксикация вызывает тяжелое ухудшение (дисфункцию) дофаминэргической системы, действуя одновременно на два процесса - непосредственно на синтез нейротрансмиттера и опосредованно - на транспорт кальция. Вследствие этого проведение сигнала и передача в цепях нейронов центральной и периферической нервной системы может быть серьезно ухудшена.

Анализ приведенной литературы свидетельствует о множественности мишеней токсического действия свинца. Свинец вмешивается в осуществление большого количества важнейших метаболических процессов, происходящих на мембранах и во всех других клеточных структурах организма, искажая и повреждая их нормальные функции. Преимущественная универсальность основополагающих субклеточных и клеточных метаболических реакций и процессов объясняет документированную множественность токсического влияния свинца. Центральная нервная система — главный регулятор всех систем жизнеобеспечения и всех видов поведения организма, биологического и социального. При отравляющем действии свинца центральная нервная система оказывается, как непосредственной мишенью свинца, так и опосредованно страдает в результате вовлечения поврежденных участков в многократно усложняющиеся интегрированные системы, обеспечивающие осуществление всех функций мозга - от рефлекторных до поведенческих. На поведенческом уровне нарушения высших психических функций мозга проявляются в дефиците внимания, памяти, когнитивных процессов, пространственных и других функций.

Между тем механизмы влияния свинцовой интоксикации на условно-рефлекторную деятельность изучены недостаточно. Что же касается сведений о

выработке, сохранении и воспроизведении временных связей при свинцовой интоксикации у особей с разным уровнем двигательного режима, то они малочисленны. В настоящее время не существует единой теории, объясняющей механизм закрепления, сохранения и воспроизведения полученной информации в мозге. Результаты молекулярных исследований последних лет позволяют предположить, что свинец в исчезающе малых концентрациях, - субнанолярных, нанолярных и микролярных, включается в нормальные процессы обмена веществ в живом организме, будучи одним из естественных химических элементов природной среды.

Учитывая, что организмам присуща способность аккумулировать свинец, поступающий в него хронически даже в малых дозах понятие «предельно допустимой концентрации» (ПДК) для свинца утрачивает всякий разумный смысл. В этой связи проблема токсичности свинца требует самого серьезного и ответственного к себе отношения, дабы предотвратить реально возможную трагедию, грозящую всему живому на Земле.

2. МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СВИНЦА

Неврологические нарушения при свинцовой интоксикации в настоящее время рассматриваются как закономерные предклинические изменения [132, 9]. При сатурнизме нарушаются безусловные рефлексы, чувствительность, наблюдаются двигательные расстройства [100]. По мнению Ф. Ландриган, двигательные волокна периферической нервной системы являются основной мишенью токсического действия свинца, вызывающего сегментную демиелинизацию и дегенерацию аксонов [131]. Уже незначительное повышение уровня свинца в крови сопровождается бессимптомным замедлением скорости проведения возбуждения по двигательному нерву [174]. Замедление

проводимости в двигательных волокнах локтевого нерва является наиболее чувствительным показателем нейротоксического действия свинца [131, 108].

Под влиянием свинца изменяется высшая нервная деятельность. Выработка условных рефлексов замедляется, рефлексы становятся непрочными и быстро угасают [125]. Описаны поведенческие изменения, нарушения когнитивной функции мозга у животных под влиянием свинца [121]. Ухудшение воспроизведения условных рефлексов обнаружено у крыс в результате действия свинца течение первых 26 дней после рождения, что авторы связывали с нарушением холинреактивных систем мозга [147]. В тоже время, по данным T.F. Massaro (1986), потребление свинца не повлияло на обучение молодых крыс в лабиринте [135].

Индивидуально-приспособительное поведение животного позволяет ему выживать, преодолевая трудности и опасности повседневного существования. Это поведение многообразно, оно включает приобретенные компоненты разной природы и в основе его лежат процессы обучения. На обучении основано формирование навыков отыскивания пищи, избегания опасных и отыскивания спасательных 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. Способность к обучению базируется на присущем центральной нервной системе свойстве пластичности, когда изменяется ее реакция на воздействие как результат внутренних преобразований.

Наиболее популярным направлением в анализе поведения животных в модельных экспериментах является изучение способности к обучению пространственным навыкам и индивидуальной двигательной исследовательской активности. Известно, что увеличение концентрации свинца в организме человека, а особенно ребенка, приводит к нарушению уровня интеллекта, внимания, ухудшению восприятия пространства и пространственного ориентирования [152]. Показано, что свинец, способный

накапливаться в различных структурах организма, оказывает на него выраженное токсическое воздействие как в больших, так и в малых дозах. При этом, для свинца, как и других металлов, существует ПДК, предполагающая существование безопасных для организма концентраций этого металла, несмотря на появившиеся в последнее время данные об отсутствии пороговых концентраций для свинца [190]. В связи с этим целесообразно изучение возможного токсического воздействия доз свинца, соответствующих ПДК, на живой организм на разных этапах его индивидуального развития.

В настоящее время не существует гипотезы, объясняющей поведенческие и когнитивные дисфункции, наблюдаемые у людей и животных, подвергшихся токсическому воздействию свинца. При этом результаты нейрофизиологических и поведенческих исследований токсического воздействия свинца, особенно на юный организм, разноречивы. По-видимому, причиной противоречивости данных, полученных при изучении токсического воздействия свинца на поведение животных, послужило отсутствие единой схемы постановки эксперимента, единых подходов к уровням воздействия, использование различных доз токсиканта, разнообразие используемых методик. Отсутствие унифицированных методических подходов затрудняет сравнение результатов исследования различных авторов. В связи с этим, в своей работе мы представляем описание методики эксперимента. Выяснение возрастных и половых особенностей влияния свинца на формирование и осуществление одной из важнейших высших психических функций организма – ориентацию в пространстве – стало предметом наших исследований.

Экспериментальные исследования проводились на белых беспородных (одномесячные и половозрелые) крысах, являющихся хорошим объектом для подобного рода исследований.

Выбор этой категории животных обусловлен тем, что крысы и человек имеют одинаковый гемохориальный тип плаценты, геном крыс на 1% отличается от генома человека (Динерман), а способность крыс к научению

выгодно отличает их от других млекопитающих. Поведенческие исследования установили, что крысы могут успешно использоваться как модели для изучения свинцовой интоксикации, что, безусловно, облегчает изучение физиологических механизмов, нарушаемых свинцом [234, 238]. И, наконец, крысы удобны в эксперименте, так как длительность беременности всего 22 дня, и у них редко возникают спонтанные аномалии развития. Содержание и сбалансированность кормления животных осуществлялось в соответствии с рекомендациями [266].

Для создания схемы свинцовой хронической интоксикации руководствовались указаниями А.А. Динерман с соавторами [96], показавших, что для оценки воздействия токсиканта необходимо исходить из того количества вещества, которое может поступать в естественных условиях в организм млекопитающих 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 [267, 268, 276]. Она и послужила основой для расчета ежедневной экспозиции животным нитрата свинца, что в пересчете на вес тела составляет 0,0015 мг/кг массы тела [96].

В своем исследовании на протяжении всего эксперимента животным (экспериментальная группа – самцы и самки) вводили токсикант в количествах, приближающихся к тем, которые могут ежедневно поступать в организм из окружающей среды. Для этого всем животным (ежедневно) вводили водный раствор нитрата свинца из расчета 0,0015 мг/кг массы тела и изучалось время пространственного ориентирования у животных (разнополых, одномесячных и

половозрелых), предварительно обученных навыку пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса (ВЛМ) (критерий обученности – нахождение площадки по прямой траектории за 7 секунд) [269, 270].

Длительность этого этапа работы определялась способностью животных находить площадку для отдыха в ВЛМ. Как только эта способность стабильно утрачивалась – опыт прекращался.

В программу эксперимента входило также определение индивидуальной исследовательской активности в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) у всех групп животных [277]. Наблюдая за поведением животных, фиксировали особенности их активности. 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. Определяли активно-исследовательское поведение по числу вертикальных стоек и реакций грумминга. Пассивно-исследовательское поведение оценивали по частоте принюхиваний.

2.1 Влияние свинцовой интоксикации на пространственное ориентирование животных

2.1.1 Пространственное ориентирование и индивидуальная двигательная активность животных при экспозиции малыми дозами свинца

У одномесячных и половозрелых животных (интактные и экспериментальные) определяли индивидуальную двигательную исследовательскую активность в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Выявлены индивидуальные, возрастные и половые особенности поведения животных в ПКЛ. Установлено наличие трех типов индивидуальной двигательной исследовательской активности крыс: высоко-, средне- и низкоактивные. Среди одномесячных крысят количество животных с высокой

двигательной активностью, по сравнению с половозрелыми, невелико (самцы - 14%, самки - 7%). Количество активных животных в группе половозрелых особей составило 53% и 40% соответственно. Наоборот, среди половозрелых самок процент низкоактивных значительно выше (самцы - 27%, самки - 40%).

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

Исследования по выработке навыков пространственного ориентирования проводились на крысах, у которых предварительно было определена индивидуальная двигательная активность. Предстояло выяснить возможность влияния особенностей двигательной активности животных на скорость формирования пространственных представлений. Поэтому принцип формирования групп животных был сохранен. У крыс двух возрастных групп (одномесечные и половозрелые) изучалось время формирования навыка пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса (ВЛМ).

Устойчивый навык пространственного ориентирования у всех высокоактивных половозрелых самцов был сформирован на 8-й день, тогда как у одномесечных животных - на 11-й день. У низкоактивных половозрелых самцов навык сформировался на 14-й день, а у самок на 16-й. Следовательно, скорость обучаемости животных навыку пространственного ориентирования коррелируется с уровнем их индивидуальной двигательной активности; скорость формирования рефлекса и его прочность определяются возрастом и полом животного ($p < 0,001$). Самцы, независимо от возраста, имеют высокий уровень индивидуальной двигательной активности и быстрее овладевают навыком пространственного ориентирования в ВЛМ ($p < 0,001$).

Для выяснения степени повреждающего действия свинца на процессы научения и памяти животных всех групп, имеющих стабильный навык

пространственного ориентирования в ВЛМ, ежедневно перорально вводили нитрат свинца и проводили наблюдения за характером его воспроизведения и степенью его устойчивости.

При изучении особенностей возможного токсического действия свинца на организм мы считали необходимым, чтобы исследования были проведены с соблюдением равных условий для животных разных возрастных групп, с помощью одних и тех же методов и при обеспечении равноценного пищевого рациона и тщательного ежедневного ухода, так как каждый из этих факторов может сам по себе оказывать влияние на развитие организма.

Как известно, показателем токсичности химических веществ является нарастание катаболических процессов в организме. Поэтому нарушение динамики веса тела животных при действии свинца должно свидетельствовать о развивающейся интоксикации. С этой целью измеряли вес животных одномесячного и половозрелого возраста в контрольных и опытных группах по возрастному и половому признаку. По мере накопления токсиканта в организме через двенадцать месяцев снижение веса у самцов и самок было существенным. Вес животных после двенадцатимесячной экспозиции свинца снизился почти до исходного уровня. В контрольных группах крысы за этот же период увеличили свой вес почти в 1,8 раза ($p < 0,001$). Данные нарушения динамики массы тела при экспозиции свинца свидетельствуют о развивающейся интоксикации у животных разных возрастных групп. Более выраженная чувствительность к токсиканту выявлена у молодых особей.

После научения крыс одно- и трехмесячного возраста (половозрелые) пространственному ориентированию в ВЛМ и изучения особенностей двигательной активности в ПКЛ, всех животных ($n=60$) ежедневно перорально затравливали нитратом свинца (0,0015 мг/кг массы тела) и проводили ежедневные наблюдения устойчивости навыка пространственного ориентирования у крыс в ВЛМ.

На этом этапе исследования все крысы (одномесечные и половозрелые) хорошо ориентировались в ВЛМ и стабильно находили площадку в замутненной молоком воде лабиринта. Сформированный у крыс навык ориентирования в пространстве был устойчивым. Время его составило: у половозрелых самцов 7,0 сек. \pm 0,0, у самок – 7,1 сек. \pm 0,1. Данные также свидетельствуют об устойчивости ориентирования в пространстве у крыс одномесечного возраста (самцы – 7,2 сек. \pm 0,2; самки – 7,1 сек. \pm 0,1). В условиях модельного эксперимента с экспозицией свинца время, которое плавающее в лабиринте животное затрачивает на поиски площадки, стало показателем прочности памяти.

Оказалось, что ежедневная интоксикация крыс приводит к выраженным нарушениям процесса воспроизведения навыка пространственного ориентирования в ВЛМ.

Одномесечные крысы. На фоне ежедневного потребления соли свинца обученность пространственному ориентированию *одномесечных крыс-самцов* сохранялась в течение полутора месяцев. В последующие дни второго и третьего месяца интоксикации наблюдалась нестабильность, выражающаяся в колебании времени в разные дни от исходного уровня до 8-8,3 сек \pm 0,27 ($P < 0.001$).

В дальнейшем время, затрачиваемое отравляемыми животными на поиски «спасительной» площадки в лабиринте, продолжало нарастать. К концу четвертого месяца исследования время составило 15,5 сек \pm 1,21; пятого месяца - 19,3 сек \pm 1,66; шестого - 23,0 сек \pm 1,69; седьмого - 26,6 сек \pm 1,66; восьмого - 29,1 сек \pm 1,02; девятого - 99,1 сек \pm 15,83; десятого - 193,5 сек \pm 17,39; одиннадцатого - 245,2 сек \pm 13,19. К концу одиннадцатого месяца 66% крыс вообще не могли найти площадку и после 280 сек. плавания в ВЛМ начинали тонуть, а с одиннадцатого дня двенадцатого месяца интоксикации все крысы полностью утратили ориентацию в пространстве (рис. 1). Они хаотично плавали, часто прижимаясь к бортику бассейна и выбиваясь

из сил, так и не найдя площадку в лабиринте, животные тонули. У *одномесечных самок* на фоне свинцовой интоксикации уже с первых дней время нахождения площадки ($P < 0.02$) начало изменяться (рис. 2), хотя и не очень заметно, но достоверно. В дальнейшем время нахождения площадки плавно нарастало ($P < 0.001$) в течение 11 месяцев.

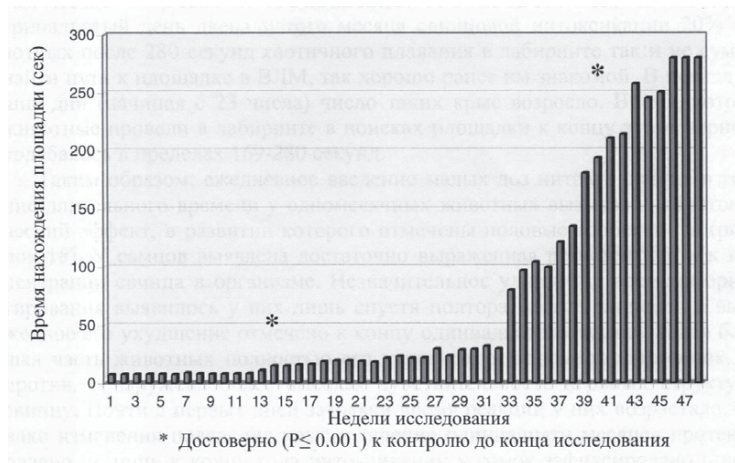


Рисунок 1 - Динамика пространственного ориентирования одномесечных крыс (самцы) в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации (I - XII месяц).

К концу десятого месяца оно составило - $66,5 \text{сек} \pm 2,85$, на одиннадцатом месяце - $97,5 \text{сек} \pm 4,01$, а на двенадцатом - $232,5 \text{сек} \pm 13,6$ ($P < 0.001$). На тринадцатый день двенадцатого месяца свинцовой интоксикации 20% животных после 280 секунд хаотичного плавания в лабиринте так и не сумели найти путь к площадке в ВЛМ, так хорошо ранее им знакомой. В последующие дни (начиная с 23 числа) число таких крыс возросло. Время, которое животные провели в лабиринте в поисках площадки к концу этого периода, колебалось в пределах 169-280 секунд.

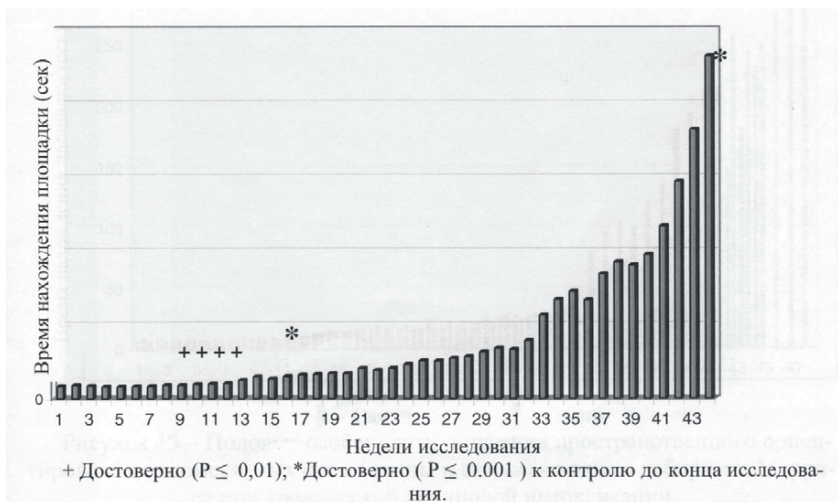


Рисунок 2 - Динамика пространственного ориентирования одномесячных крыс (самки) в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации (I - XII месяц).

Таким образом, ежедневное введение малых доз нитрата свинца в течение длительного времени у одномесячных животных вызывает нейротоксический эффект, в развитии которого отмечены половые особенности (рис. 3). У самцов выявлена достаточно выраженная резистентность к концентрации свинца в организме. Незначительное удлинение времени ориентирования выявилось у них лишь спустя полтора месяца затравки, а выраженное его ухудшение отмечено к концу одиннадцатого месяца, когда большая часть животных полностью его утратила. У одномесячных самок, напротив, обнаружена более высокая чувствительность нервных структур к свинцу. Почти с первых дней затравки время реакции у них возрастало. Однако изменения поведения крыс в течение одиннадцати месяцев протекали плавно, и лишь к концу года интоксикации у самок зафиксировано полное исчезновение навыка пространственного ориентирования.

Половозрелые крысы. Изучая динамику пространственного ориентирования у половозрелых самцов при ежедневном введении нитрата

свинца в течение шести месяцев мы не выявили изменений в сформированном у крыс навыке пространственного ориентирования.

С седьмого месяца время нахождения площадки увеличивается с $7,7 \text{ сек} \pm 0,28$ (шестой месяц) до $18,3 \text{ сек} \pm 0,48$ ($P < 0.001$). В последующем эффект интоксикации прогрессивно нарастает.

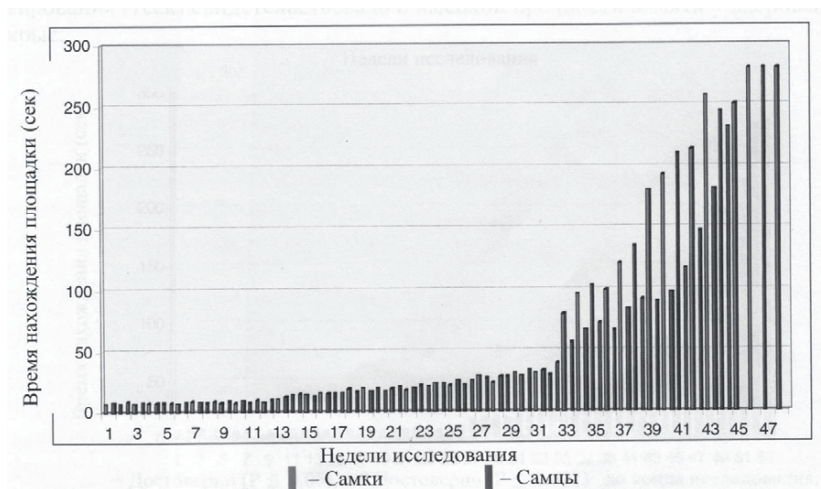


Рисунок 3 - Половые особенности динамики пространственного ориентирования однопольных крыс (самцы и самки) в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации (I - XII месяц).

К концу десятого месяца время ориентации у крыс в ВЛМ удлинилось до $50,0 \text{ сек} \pm 4,3$ ($P < 0.001$), а в одиннадцатом месяце время нахождения площадки возросло до $90,4 \text{ сек} \pm 3,3$ (рис. 4). К концу двенадцатого месяца оно резко увеличилось - до $159,9 \text{ сек} \pm 4,50$. Тринадцатый месяц интоксикации для самцов стал критическим. С первых же дней этого месяца у 20% животных заметно снизилась поисковая активность в ВЛМ, в районе площадки они не появлялись, а все время (280 сек) прижимались к бортику бассейна.



Рисунок 4 - Динамика пространственного ориентирования половозрелых крыс (самцы) в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации (I - XIII месяц, сек.)

У этой группы животных поведение в лабиринте оставалось неизменным на протяжении всего месяца. Начиная с девятого дня «критического» месяца, число самцов, потерявших ориентацию в лабиринте, быстро увеличивалось, и на 25-ый день все крысы утратили пространственную ориентацию. Последующие дни наблюдения за поведением крыс-самцов в ВЛМ показали полное отсутствие у них ранее сформированного в процессе научения навыка пространственного ориентирования. В контрольной группе животных время пространственного ориентирования (7сек) свидетельствовало о высокой прочности памяти у здоровых крыс.

Динамика пространственного ориентирования у затравленных свинцом половозрелых самок аналогична динамике, наблюдаемой у самцов (рис. 5). В первые шесть-семь месяцев пространственное ориентирование в пространстве у крыс-самок оставалось практически неизменным. Время нахождения площадки к началу седьмого месяца составило $8,1 \text{ сек} \pm 0,42$. К концу месяца оно возросло до $9,2 \text{ сек} \pm 0,58$, после чего плавно увеличивалось (8 месяц - $17,7$

сек.±0,33; 9 месяц - 20,9 сек.±0,76; 10 месяц-44,9 сек.±1,53; 11-й месяц-61,5 сек.±1,47; 12-й месяц-68,2 сек.±2,85). С 13-го месяца эффект интоксикации прогрессивно возрастал, и время ориентирования у крыс в ВЛМ удлинилось до 114,7 сек.±5.87. На 14 месяце интоксикации время ориентации сильно возросло - до 183,9 сек.±7.28, а со второй половины 15-го месяца 50% самок за 280 секунд не могли найти «спасительную» площадку, они все время прижимались к бортику бассейна, «панически» надеясь найти в нем свое спасение.

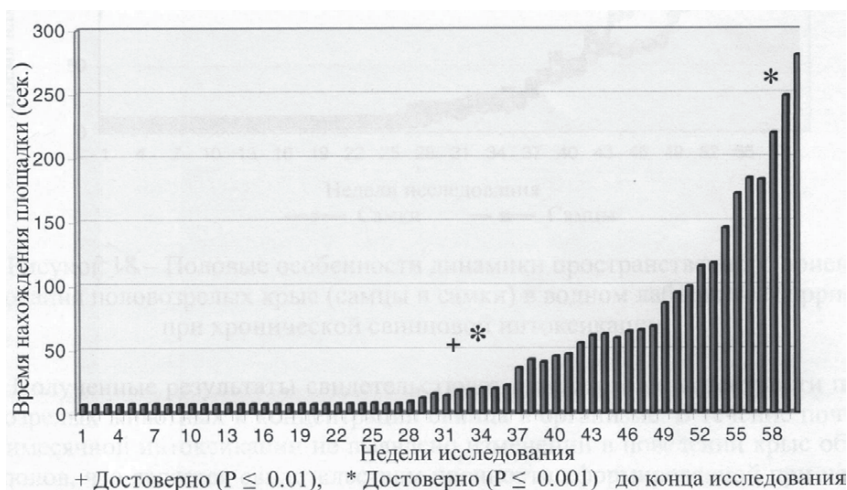


Рисунок 5 - Динамика пространственного ориентирования половозрелых крыс (самки) в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации (I - XV месяц, сек.).

Число таких самок, потерявших ориентацию в лабиринте, ежедневно увеличивалось, и к 26 дню у всех крыс в течение 280 секунд наблюдалось выраженное снижение ориентировочно-исследовательской активности, хаотичное, беспорядочное движение в лабиринте вне зоны площадки.

Наблюдения за поведением крыс - самок в ВЛМ показали, что сформированное пространственное ориентирование до введения свинца, у них к концу 15-го месяца полностью утрачивается. В лабиринте они вели себя пассивно, не покидали района его борта. Дальнейшие наблюдения показали, что

пространственная ориентация у крыс до конца их жизни отсутствовала. Продолжительность периода жизни после прекращения экспозиции свинца, время и степень выраженности появляющихся симптомов, характерных для свинцовой интоксикации, у крыс были разными.

В контрольной группе животных время нахождения площадки через 15 месяцев не изменилось.

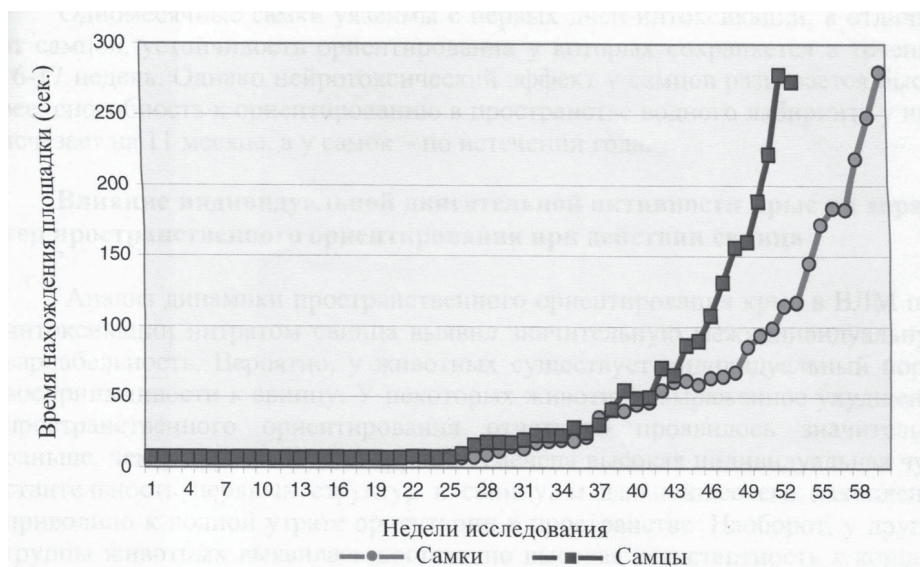


Рисунок 6 - Половые особенности динамики пространственного ориентирования половозрелых крыс (самцы и самки) в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой резистентности половозрелых животных к концентрации свинца в организме. В течение почти семимесячной интоксикации не выявлено изменений в поведении крыс обоих полов, что является свидетельством прочности сформированной при научении крыс ориентации в пространстве. Увеличение времени пространственного ориентирования у животных под влиянием свинцовой интоксикации отчетливо осуществляется по экспоненциальной кривой. Однако крутизна кривой

нейротоксического эффекта в период 12-15 месяцев определялась полом животных: перелом кривой у самцов происходил на два месяца раньше, чем у самок. У половозрелых самцов полное исчезновение ориентирования отмечено после тринадцатимесячной свинцовой интоксикации. Значительное ухудшение пространственной ориентации женских особей произошло лишь на 15-ый месяц интоксикации, к концу которого навык пространственного ориентирования был полностью утрачен (рис. 6).

Таким образом, у всех животных увеличение времени пространственного ориентирования под влиянием свинцовой интоксикации осуществляется по экспонциальной кривой, крутизна которой зависит от пола и возраста животных.

Влияние индивидуальной двигательной активности на характер пространственного ориентирования при действии свинца.

Анализ динамики пространственного ориентирования крыс в ВЛМ при интоксикации нитратом свинца выявил значительную межиндивидуальную вариабельность. Вероятно, у животных существует индивидуальный порог восприимчивости к свинцу. У некоторых животных выраженное ухудшение пространственного ориентирования отчетливо проявилось значительно раньше, чем у других. В этой группе отмечена высокая индивидуальная чувствительность нервных структур к свинцу, и дальнейшее его накопление приводило к полной утрате ориентации в пространстве. Наоборот, у другой группы животных выявилась достаточно высокая резистентность к концентрации свинца в организме. У них ухудшение ориентирования наступало значительно позже. Тем не менее, и у более устойчивой группы животных после достижения «своего» порога концентрации свинца результат, в конечном итоге, был таким же тяжелым.

Значимая межиндивидуальная вариабельность времени ориентирования у крыс при свинцовой интоксикации может быть также связана с различным уровнем их двигательной активности. Нами была выявлена зависимость

времени обучения у интактных крыс от уровня их индивидуальной двигательной активности.

Известно, что основы интеллекта (когнитивные способности) - будь это человек или экспериментальные животные - базируются на широкой биологической основе, изучение которой может дать человеку глубокие знания о своей природе. Поэтому представлялось целесообразным изучение возрастных и половых особенностей индивидуальной прочности пространственного ориентирования у животных с различным уровнем двигательной исследовательской активности при свинцовой интоксикации.

Одномесечные крысы. До введения свинца у крыс обоих полов была определена двигательная активность: высокоактивные - две особи (№ 4 и 5), среднеактивные - пять (№ 1,3,6,11,12) и низкоактивные - восемь (№ 2,7,8,9,10, 13, 14, 15). Результаты анализа активности этих животных в ВЛМ показали, что потребление нитрата свинца в течение трех месяцев не вызывало ухудшения в поведении животных, отнесенных к типу высокоактивных (рис. 7). За этот период время ориентирования у них сохранилось на исходном уровне. У средне- и низкоактивных самцов время нахождения площадки было немного больше и составляло, соответственно, 8 сек и 10 сек.

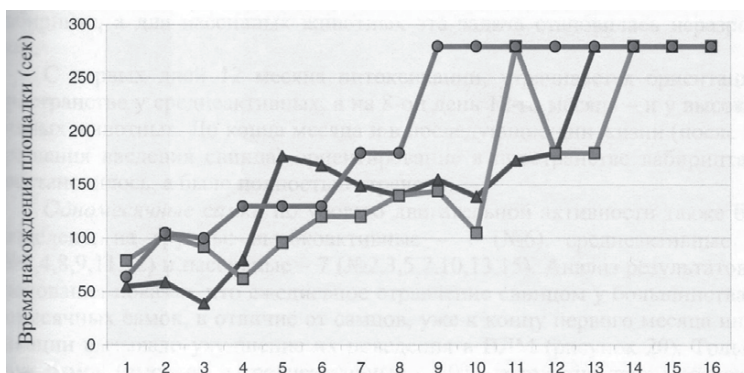


Рисунок 7 - Влияние уровня двигательной активности одномесечных крыс (самцы) на динамику пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации (IX - XII месяц).

С четвертого по восьмой месяцы интоксикации не прослеживалось выраженных различий в пространственном ориентировании в группах животных с разным уровнем двигательной активности. Индивидуальные показатели времени нахождения площадки у всех животных, независимо от уровня двигательной активности, широко варьировались. Так, вариабельность времени нахождения площадки у высокоактивных крыс составила: IV месяц исследования - 19-39 сек, VI - 26 -35 сек, VII - 26-33 сек, VIII – 24-26 сек. Ежедневные показатели также колебались в широких пределах.

С девятого месяца затравки свинцом ухудшалось поведение в лабиринте средне- и низкоактивных животных. В течение этого месяца время ориентирования у них колебалось от 55 до 178 сек, а в отдельные дни некоторые животные не находили площадку в ВЛМ. Удлинилось время нахождения площадки и у высокоактивных крыс, но не столь значительно в сравнении с другими животными. Поведение самцов заметно ухудшилось, в том числе и высокоактивных. В отдельные дни и они «терялись» в пространстве лабиринта. С 11-го месяца у всех самцов ухудшение ориентирования приобрело прогрессирующее течение. Однако высокоактивные и среднеактивные крысы после длительных поисков (168 - 180 сек) все-таки находили площадку в лабиринте, а для пассивных животных эта задача становилась неразрешимой.

С первых дней 12 месяца интоксикации, утрачивается ориентация в пространстве у среднеактивных, а на 8-ой день 12-го месяца - и у высокоактивных животных. До конца месяца и в последующие дни жизни (после прекращения введения свинца) ориентирование в пространстве лабиринта, не восстановилось, а было полностью утрачено.

Одномесечные самки по уровню двигательной активности также были разделены на группы: высокоактивные - 1 (№6), среднеактивные - 6 (№1,4,8,9,11,12) и пассивные - 7 (№2,3,5,7,10,13,15). Анализ результатов исследования показал, что ежедневное отравление свинцом у большинства одномесечных самок, в отличие от самцов, уже к концу первого месяца инток-

сикации вызывало ухудшение их поведения в ВЛМ (рис. 8). Только у двух самок (высоко- и среднеактивные - 20%) в течение двух месяцев исследования время ориентирования было на уровне исходного - 7 сек. У остальных животных с разным уровнем двигательной активности наблюдалось ухудшение ориентирования, нестабильность поведения в ВЛМ, но наиболее выражено оно было у низкоактивных особей. Индивидуальные колебания во времени нахождения площадки в разные дни второго и третьего месяца интоксикации были в пределах 8-12 сек. В последующие месяцы неустойчивость ориентации наблюдалась у всех животных. При этом отмечено выраженное варьирование индивидуальных показателей. Значительной была и ежедневная вариативность показателей. С десятого месяца время ориентирования резко удлинилось у 20% самок (№2,3,15), фоновая двигательная активность которых была низкой. На одиннадцатом месяце практически все низкоактивные самки с трудом находили площадку. Следует отметить нестабильность поведения крыс в этот период, время нахождения площадки в ВЛМ колебалось от 62 до 120 секунд. На 12-м месяце исследования поведение крыс еще более ухудшилось. Это проявилось в том, что уже в первой половине месяца все низкоактивные самки стали утрачивать способность ориентирования. Они на протяжении длительного времени бесполезного плавания (160 - 280сек), как правило, не удаляясь от места их запуска в лабиринт, так и не находили площадку. В последующие дни их попытки были так же безуспешными. К концу месяца сформированный навык ориентирования в пространстве лабиринта исчезал у высоко- и у среднеактивных животных. Примечательно, что у большинства самок, в отличие от самцов, к концу исследования максимальное время хаотичных и бесполезных поисков площадки, после чего они начинали тонуть, было меньше (170 - 180 сек.). Это, вероятно, связано с более высокой чувствительностью нервных структур женских особей к свинцу. Наблюдения за этими крысами в оставшийся период их жизни показали, что пространственное ориентирование в ВЛМ у них полностью утратилось. Все без исключения животные стали

вялыми, пассивными, большую часть времени проводя во сне, сгруппировавшись в углу клетки.

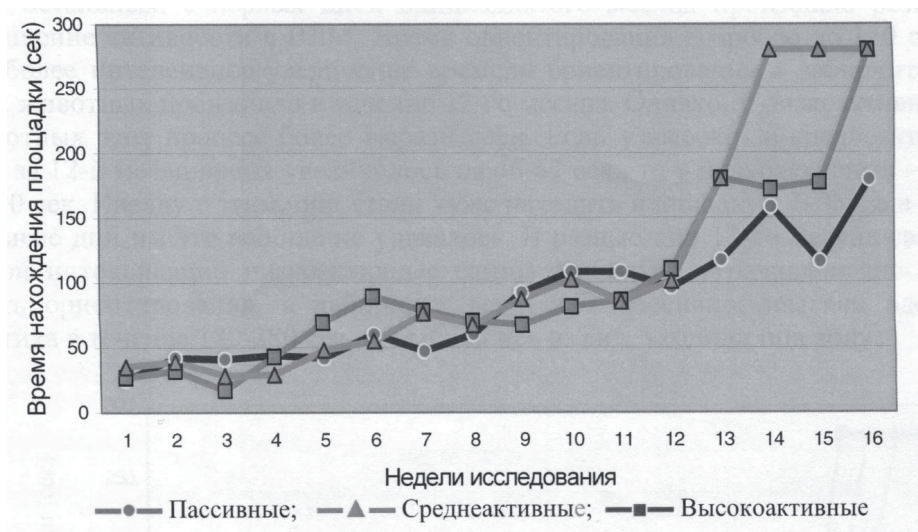


Рисунок 8 - Влияние двигательной активности одномесячных крыс (самки) на динамику пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса при хронической свинцовой интоксикации (IX - XII месяц).

Половозрелые самцы. По уровню двигательной активности *половозрелые самцы* до введения свинца распределились следующим образом: высокоактивные - 8 (№1,2,5,7,8,11,12,13), среднеактивные - 3 (№ 6,9,14) и низко-активные - 4 (№3,4,10,15). Анализ поведения половозрелых самцов в ВЛМ показал, что ежедневное введение токсиканта на протяжении этого времени не оказало отрицательного влияния на животных с разным уровнем фоновой двигательной активности (рис. 9).

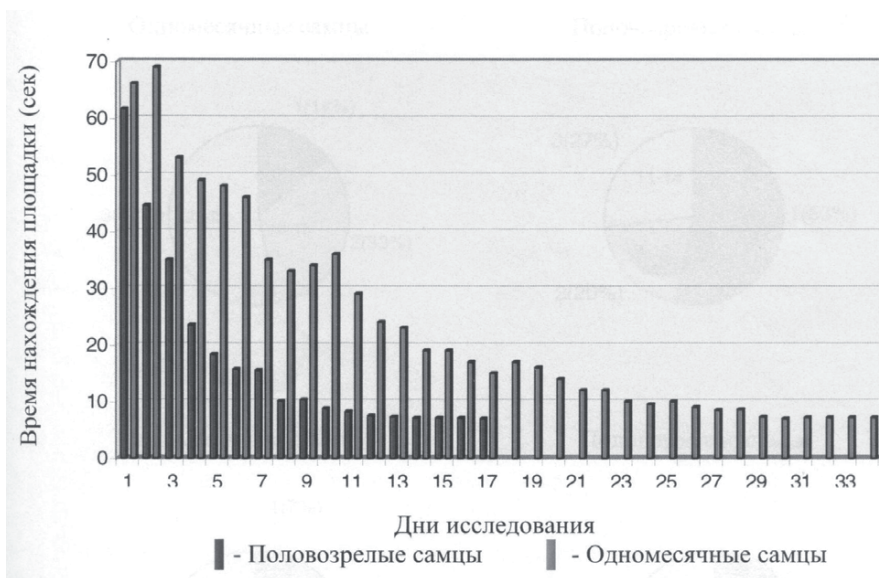


Рисунок 9 - Динамика пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса половозрелых крыс (самцы) с разным уровнем двигательной активности при хронической свинцовой интоксикации (VII - XIII месяц).

Все они сохранили сформированное до затравки свинцом время пространственного ориентирования (7сек). Исключение составили два самца, отнесенных к группе животных с низкой двигательной активностью. Время нахождения площадки у них за этот период возросло до 8 и 9 сек. На шестом месяце интоксикации у низкоактивных крыс, в отличие от высоко- и среднеактивных, поведение в лабиринте ухудшилось, время нахождения площадки варьировалось в пределах 8-12 сек. С седьмого месяца отмечалось выраженное ухудшение пространственного ориентирования. Однако четких различий во времени ориентирования у животных с разным уровнем двигательной активности не выявлено. При этом у крыс значительно выражена межиндивидуальная вариабельность времени нахождения площадки. В последующие месяцы интоксикации временной показатель ориентирования в

пространстве интенсивно, экспоненциально, возрастал, и с 11-го месяца темпы ухудшения стали особенно впечатляющими. Так, если с 7-го по 10-й месяцы время нахождения площадки выросло у разных особей с 16-21сек до 35-90сек, то за 11-й и 12-й месяцы, соответственно, - с 56-110 сек до 123-180сек. У низкоактивных самцов, в отличие от всех остальных, с первых дней одиннадцатого месяца произошло резкое ухудшение активности в ВЛМ. Время ориентирования возросло до 110 сек. Наиболее интенсивное увеличение времени ориентирования в лабиринте у всех животных произошло в течение 12-го месяца. Однако, у низкоактивных животных этот процесс более выразителен. Если у высоко- и среднеактивных за 12-й месяц время увеличилось на 46-67 сек., то у низкоактивных - на 80-90 сек. Наряду с этим, они стали хуже находить площадку в ВЛМ, а в отдельные дни им это вообще не удавалось. В разные дни 13-го месяца свинцовой интоксикации низкоактивные самцы стабильно утрачивали способность ориентирования, в лабиринте вели себя пассивно, плавали вдоль бортика в течение 180-280 сек. и, выбившись из сил, уходили под воду.

У среднеактивных крыс исчезновение ориентации произошло в первую неделю месяца. Высокоактивные животные, в отличие от других, после долгих поисков (160-180 сек.) все-таки находили площадку в лабиринте, но с 23 дня ориентирование в ВЛМ и у них полностью исчезло. В дальнейшем у животных появились клинические признаки свинцовой интоксикации на фоне выраженной пассивности.

Половозрелые самки. До начала введения свинца по уровню двигательной активности *половозрелые самки* распределились следующим образом: высокоактивные - 6 (№2,3,7,9,11,12), среднеактивные - 3 (№6,8,13) и низкоактивные - 6 (№1,4,5,10,14,15).

Анализ данных динамики пространственного ориентирования половозрелых самок в ВЛМ при свинцовой интоксикации показал, что на протяжении шести месяцев все животные, независимо от уровня двигательной активности,

хорошо работали в лабиринте. Они прекрасно справлялись с задачей нахождения площадки в лабиринте по прямой траектории, что свидетельствует об устойчивости ориентирования. Седьмой месяц интоксикации у высоко- и среднеактивных самок не вызвал изменений поведения в лабиринте, тогда как у низкоактивных к концу месяца время ориентирования возросло до 13 сек.

Введение свинца в период с восьмого по двенадцатый месяц сопровождалась постепенным нарастающим ухудшением поведения самок в лабиринте. Ориентирование в пространстве животных, независимо от уровня их двигательной активности, снижалось (рис. 10).



Рисунок 10 - Временная динамика пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса трехмесячных крыс (самки) с различным уровнем двигательной активности при хронической свинцовой интоксикации (VII - XV месяц).

Наиболее существенное увеличение времени ориентирования у них отмечено в разные дни 13-го месяца. У 67% крыс время нахождения площадки возросло до 100-144сек. В их числе у среднеактивных - 100% (121-133сек), низкоактивных - 83% (101-144сек) и высокоактивных - 33% (120-140сек). С четырнадцатого месяца поведение крыс в ВЛМ ухудшилось еще более значительно, наблюдалась неустойчивость ориентирования. Это проявилось в

том, что в отдельные дни месяца животные не находили площадку в лабиринте, хотя в последующем им это удавалось, но с большими временными затратами (160- 180сек). К концу этого месяца низкоактивные животные заметно снизили поисковую активность в лабиринте и перестали находить площадку. Между тем на 15-м месяце некоторые из них вновь находили площадку (№1,4,14,15), но вскоре (на 8-16 день 15-го месяца) полностью утратили ориентацию в пространстве. Средне- и высокоактивные самки продолжали работать в лабиринте, однако поведение ухудшилось еще более значительно. Пространственное ориентирование постепенно угасало, что проявлялось в увеличении времени, затраченного животными на поиски площадки. В лабиринте они вели себя пассивно, хаотично перемещались, но в основном вдоль бортика, лишь изредка, случайно, натываясь на площадку, останавливались на ней. В конечном итоге, у среднеактивных на 6, 10 и 26 дни 15 месяца ориентирование в пространстве было полностью утрачено.

Аналогично вели себя и высокоактивные самки. Полное исчезновение ориентирования зафиксировано у них в период с 18 по 26 числа 15-го месяца. В последующие дни жизни на фоне появившихся клинических признаков свинцовой интоксикации все животные были пассивны и большую часть времени проводили в углу клетки.

Таким образом, результаты исследования показали, в первую очередь, что малые дозы свинца при хроническом отравлении приводят к поражению механизмов высшей нервной деятельности. Показано также, что не существует единого общего токсического порога концентрации свинца в организме, который бы позволил точно предсказать появление дисфункции поведения. У крыс, длительное время получавших свинец, значимая межиндивидуальная вариабельность показателя прочности ориентирования была значительной. Следовательно, действие свинца определяется индивидуальным порогом его токсичности.

Результаты наших исследований показали следующее:

1. При хроническом потреблении соли свинца в дозе 0,0015 мг/кг массы тела процесс нарушения пространственного ориентирования животных развивается по экспоненциальной кривой.

2. Потребление нитрата свинца в дозе 0,0015 мг/кг массы тела в течение 4-7 месяцев не вызывает видимого ухудшения в поведении животных или появления клинических признаков свинцовой интоксикации;

3. Длительное воздействие малыми дозами свинца приводит к нарушению пространственного ориентирования;

4. Характер и время нарушения пространственного ориентирования и нейротоксического действия металла коррелируются с уровнем индивидуальной двигательной активностью крыс, они имеют возрастные и половые особенности;

5. Животные с низким уровнем двигательной активности имеют низкий порог восприимчивости к токсиканту. Высокая индивидуальная чувствительность нервных структур к нитрату свинца коррелируется с ранним проявлением токсического эффекта и быстрым угасанием ориентирования;

6. Высокий уровень двигательной активности обеспечивает животным устойчивую длительную ориентацию в пространстве и тем самым, в отличие от низкоактивных крыс, отодвигает нейротоксическое действие металла на более поздние сроки;

7. Женские особи крыс имеют более высокую резистентность к концентрации свинца в организме. Однако после достижения индивидуального критического порога токсичности свинца, у них так же, как и у низкоактивных, развивается тяжелый нейротоксический эффект, проявляющийся в полном исчезновении ориентирования и появлении клинических признаков развивающейся свинцовой интоксикации.

2.1.2 *Возрастные и половые особенности пространственного ориентирования животных при острой свинцовой интоксикации*

Пространственное ориентирование, являясь основой энграммы памяти, относится к наиболее сложным интегративным проявлениям деятельности мозга животных и играет существенную роль в поведении и адаптации организма к изменяющимся условиям окружающей среды. При свинцовой интоксикации в первую очередь поражаются наиболее тонкие и чувствительные ассоциативные функции мозга, что снижает способность организма к пластическим перестройкам своей деятельности и, тем самым, уменьшает его адаптационные возможности.

С целью уточнения влияния свинца на пространственное ориентирование животных нами были изучены возрастные и половые особенности устойчивости пространственного ориентирования у крыс в условиях острой свинцовой интоксикации. Исследования проведены на двух возрастных группах (одномесечных и половозрелых) крыс обоих полов, одноразово получивших внутрижелудочно через зонд дозу раствора нитрата свинца из расчета 50 мг/кг массы тела. Предварительно эти группы животных были научены ориентированию в пространстве в ВЛМ.

После однократного введения крысам нитрата свинца проводились ежедневные наблюдения за состоянием сформированного пространственного ориентирования в ВЛМ (рис. 11 и 12). У *одномесечных самцов* уже на второй день после затравки нитратом свинца время нахождения площадки начало увеличиваться у отдельных особей, а на шестой день достоверно увеличилось у 90% крыс, и в последующие дни оно продолжало нарастать (рис. 11).

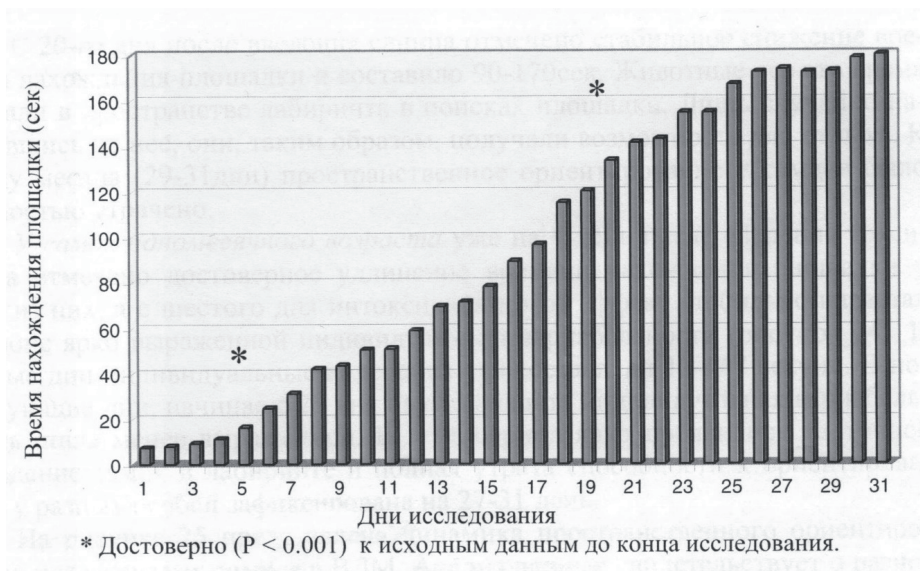


Рисунок 11 - Динамика пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса одномесячных крыс (самцы) при острой свинцовой интоксикации.



Рисунок 12 - Динамика пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса одномесячных крыс (самки) при острой свинцовой интоксикации.

С 20-го дня после введения свинца отмечено стабильное увеличение времени нахождения площадки и составило 90-170сек. Животные все это время плавали в пространстве лабиринта в поисках площадки. Лишь случайно наткнувшись на нее, они, таким образом, получали возможность для отдыха. К концу месяца (29-31 дни) пространственное ориентирование у самцов было полностью утрачено.

У самок *одномесячного возраста* уже на 4 день после введения токсиканта отмечено достоверное удлинение времени нахождения площадки у 20% из них, а с шестого дня интоксикации этот эффект стабильно нарастал на фоне ярко выраженной индивидуальной вариабельности (рис. 12). В разные дни индивидуальные колебания его составляли 12-147 секунд. В последующие дни, начиная с 25 дня интоксикации, индивидуальная вариабельность стала менее выраженной. В этот период ярко проявилось хаотичное поведение самок в лабиринте и полная утрата способности к ориентированию у разных особей зафиксирована на 27-31 день.

Динамика пространственного ориентирования *половозрелых самцов* в ВЛМ свидетельствует о разнонаправленной реакции животных на введенный в их организм токсикант. Уже на второй день после воздействия свинцом у 30% крыс время пространственного ориентирования в ВЛМ возросло, а на четвертый день число таких животных увеличилось до 50%. Остальные самцы уверенно находили в ВЛМ площадку по прямой траектории за 7 секунд. В последующие дни и у этой группы крыс время пространственного ориентирования стало увеличиваться (рис. 13).

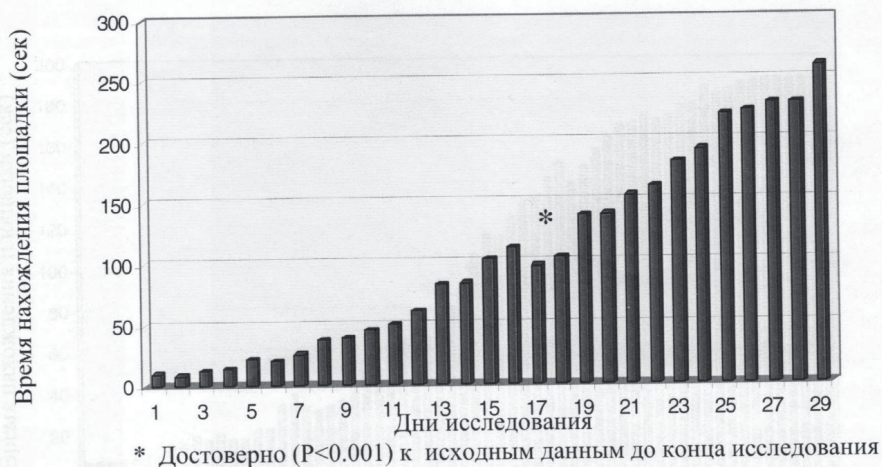


Рисунок 13 - Динамика пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса половозрелых крыс (самцы) при острой свинцовой интоксикации.

В течение всего периода исследования индивидуальное время нахождения площадки в ВЛМ варьировало в широких пределах. Так, на 9 день исследования межиндивидуальная вариабельность времени ориентирования была в пределах 9-103 сек, 11 день - 14-140 сек, 15 день - 11-180 сек, и т.д. В период с 14-15 до 26 дня у крыс отмечена хаотичность поведения в ВЛМ и значительное ухудшение пространственной ориентации ($P < 0.001$), а с 27 все крысы утратили ориентацию в пространстве.

Разовое введение ударной дозы токсиканта у *половозрелых самок* вызвало иную реакцию (рис. 14 и 15). У 60% самок в течение 13-20 дней, в отличие от самцов, не наблюдалось изменений в пространственном ориентировании в ВЛМ. Они уверенно находили в ВЛМ площадку по прямой траектории за 7 секунд. У остальных самок (40%) ухудшение ориентирования произошло на шестой день интоксикации. Поведение половозрелых самок в последующие дни ухудшалось, однако после длительных поисков в ВЛМ животные все-таки находили площадку. К концу месяца интоксикации индивидуальная вариабельность времени нахождения площадки в ВЛМ у большинства самок

составляла 28-59 сек, а у 30% животных - 110-180 сек. Поведение последних в ВЛМ отличалось хаотичностью, редким появлением в районе площадки, и на 38-й день после введения нитрата свинца эти особи утратили способность ориентирования. У остальных самок ориентирование исчезло на 49-53 день.

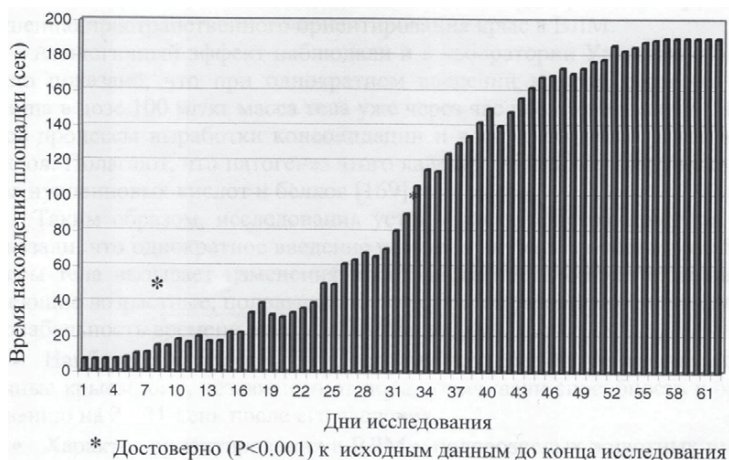


Рисунок 14 - Динамика пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса половозрелые крыс (самки) при острой свинцовой интоксикации.

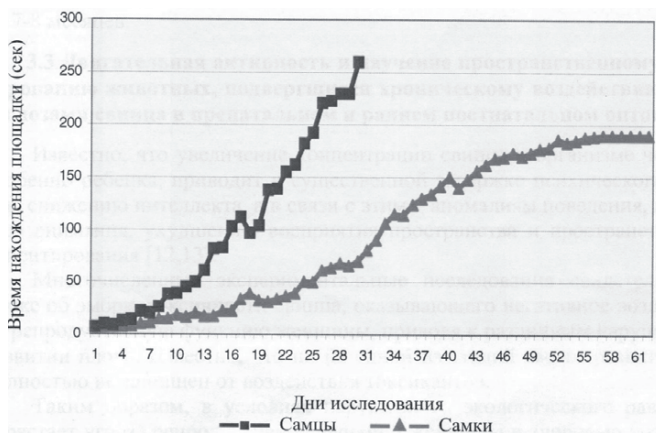


Рисунок 15 - Половые особенности динамики пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса половозрелых крыс при острой свинцовой интоксикации.

Подытоживая данные исследований можно отметить, что разовое воздействие нитрата свинца в дозе 50 мг/кг массы тела приводит к резкому нарушению пространственного ориентирования крыс в ВЛМ.

Аналогичный эффект наблюдали и в лаборатории Ударцевой Т.П. [154]. Было показано, что при однократном введении крысам раствора ацетата свинца в дозе 100 мг/кг масса тела уже через час после его введения нарушались процессы выработки консолидации и воспроизведения условных рефлексов. Полагают, что патогенез этого явления обусловлен нарушением синтеза нуклеиновых кислот и белков [271]. Таким образом, исследования устойчивости пространственной памяти показали, что однократное введение раствора нитрата свинца в дозе 50 мг/кг массы тела вызывает изменения пространственного ориентирования крыс, имеющие возрастные, половые особенности и выраженную индивидуальную вариабельность.

2.2 Двигательная активность и научение пространственному ориентированию животных, индуцированных малыми дозами свинца в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе

Известно, что увеличение концентрации свинца в организме человека, особенно ребенка, приводит к существенной задержке психического развития, снижению интеллекта, а в связи с этим - аномалиям поведения, нарушению внимания, ухудшению восприятия пространства и пространственного ориентирования [273, 152].

Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют также об эмбриотоксичности свинца, оказывающего негативное воздействие на репродуктивную функцию женщины, приводя к различным нарушениям в развитии плода. Известно, что ни на одной из стадий своего развития плод полностью не защищен от воздействия токсикантов.

Таким образом, в условиях нарушенного экологического равновесия

нарастает угроза репродуктивной функции женщины и здоровью потомства, увеличивается количество случаев патологического течения беременности, перинатальной заболеваемости и смертности, врожденных пороков развития новорожденных. С момента формирования функциональной системы мать-плод женщины становятся средой обитания для другого организма, т.е. экосистемой более высокого уровня. Поэтому исследования экологии системы мать-плод представляет одну из важных и в тоже время наименее разработанных сторон проблемы экологии человека. Речь идет о сложном типе взаимодействия в системе окружающая среда - беременная женщина - плод - новорожденный. Реакция эмбриона и плода человека на неблагоприятные экзогенные воздействия в значительной степени определяется стадией внутриутробного развития. В ранние периоды онтогенеза у эмбриона практически отсутствуют механизмы адаптации и специфические защитные реакции в ответ на действие патогенных агентов. Лишь по мере созревания важнейших органов и систем плода, развития и становления функций, возникают морфологические и функциональные предпосылки для формирования ответных реакций, характерных для организма новорожденных.

Учитывая, что плацентарный барьер практически не препятствует прохождению свинца из крови матери к плоду [272], можно заключить, что у беременных животных, предварительно отравленных свинцом, происходит значительное увеличение концентрации этого металла в крови. Свинец может оказывать токсическое воздействие на будущее потомство и неблагоприятно отражаться на его общем развитии (снижение показателей соотношения роста и веса, ухудшение психомоторного и интеллектуального развития, увеличение частоты заболеваемости, врожденных пороков развития, нарушение поведения). Известно, что при свинцовой интоксикации в первую очередь поражаются наиболее тонкие и чувствительные ассоциативные функции мозга, которые не могут быть выявлены никакими органоспецифическими тестами. Эти нарушения функционального взаимодействия структур головного мозга

снижают способность организма к пластическим перестройкам своей деятельности и тем самым уменьшают его адаптационные возможности. Однако, несмотря на большое число данных о повреждающем влиянии свинца на высшую нервную деятельность, результаты нейроповеденческих исследований при патологическом воздействии свинца на потомство животных представлены в литературе недостаточно и они разноречивы.

Для изучения влияния действия нитрата свинца на обучение и память нами проведены исследования на потомстве крыс, затравливавшихся токсикантом в период беременности и лактации. В исследовании использована методика формирования у крыс пространственных представлений и пространственной памяти в ВЛМ.

При решении вопроса об эмбриотоксическом и тератогенном действии свинца мы осуществляли следующее:

1. На всем протяжении беременности крысам ежедневно вводили нитрат свинца в дозах, соответствующие ПДК.

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

3. Об эмбриотоксическом действии нитрата свинца судили по числу мертворожденных и погибших в первые дни после рождения, среднему числу особей в помете, весу и размерам одного новорожденного [159].

4. О тератогенном действии токсиканта свидетельствовали: внешние и внутренние аномалии развития, динамика развития в постнатальном периоде [229].

5. По достижении потомством одномесячного возраста у животных контрольной и экспериментальной групп определяли индивидуальную двигательную-исследовательскую активность в ПКЛ и формировали навык пространственного ориентирования в ВЛМ.

2.2.1 Морфологические особенности животных, подвергшихся в пренатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца

Наблюдения проводились с момента рождения крысят обеих групп (интактных и экспериментальных). Учитывались следующие показатели: *специфические* - день открытия глазной щели, день отлипания ушной раковины, день появления шерстного покрова, число особей в помете, выживаемость; *интегральные* - динамика увеличения массы тела, двигательная активность в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), пространственное ориентирование в ВЛМ.

Группа интактных новорожденных от 5 самок составила 55 крысят (самцов - 25; самок - 30). В экспериментальной группе от 15 самок, подвергшихся в период беременности экспозиции малыми дозами свинца, выжил только 41 детеныш (самцов - 16; самок - 25), 49 остальных погибли в период рождения, через несколько часов после рождения, либо спустя 1-2 дня. При этом у 40% погибших особей отмечены выраженные аномалии: дисплазия всех конечностей, отсутствие (полное или частичное) глазных щелей и ушных раковин. Вскрытие выявило морфологические изменения внутренних органов у погибших крысят. У всех отмечена гипоплазия желудочно-кишечного тракта, особенно тонкого кишечника, почек. Наблюдались кровоизлияния в мозговую оболочку и гипоплазия головного мозга, а у 20,4% крысят обнаружена гипоплазия сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Таким образом, изучение специфических и интегральных показателей для оценки морфологических и поведенческих изменений у потомства самок, подвергшихся интоксикации в период беременности и до конца лактации, проводилось на двух группах крысят: интактных - 55 и экспериментальных - 41.

Динамика морфологических показателей у потомства *интактных* экспериментальных групп крыс свидетельствует, что масса тела

новорожденных составила в среднем 2,5 г, а по достижении месячного возраста она увеличилась до 102,36г., что соответствует уровню нормативных данных (вес новорожденного крысенка в среднем - 2,5г, а к концу первого месяца жизни - 100 г. Специфические показатели также соответствовали норме.

Морфологические показатели *экспериментальной группы* значительно отличались от контрольной. Так, вес новорожденного потомства крыс, получивших свинцовую интоксикацию, достоверно ниже (2,05г.±0,02г., $p<0.05$). Специфические показатели также существенно отличались от нормативных. Открытие глазных щелей, отлипание ушных раковин и появление шерстного покрова произошло в более поздние сроки (соответственно на 21-й, 20-й и 10-й дни).

К трем месяцам постнатального развития экспериментальные животные по весу и размерам практически не отличались от интактных крыс одномесячного возраста. В дальнейшем, до года, достоверных изменений этих параметров не происходило, и большинство животных к годовалому возрасту погибло. До полуторагодовалого возраста дожили только две самки. У всех животных к концу жизни появилось носовое кровотечение, хорошо выраженные опухоли в области щек и парез сначала правой задней, а позже левой задней конечностей.

Все погибшие животные вскрывались для выявления причины их гибели. При гистологическом исследовании микропрепаратов, сделанных из тканей внутренних органов, описывается следующая картина.

Головной мозг. Лобные доли. В ткани отмечаются скопления эритроцитов с довольно четкими контурами. В окружности скопление полиморфных клеток с преобладанием клеток типа «зернистый шар». По периферии обнаружено выпадение нервных клеток. Сохранившиеся клетки находятся в состоянии тяжелой дистрофии с проявлениями глыбчатости в цитоплодии. Ядра различны по форме. В отдельных клетках они размытые, гипохромные. В других клетках - пикнотические, гиперхромные. Вокруг клеток и сосудов различного диаметра

видны неокрашенные пространства. Отек перицеллюлярный, периваскулярный. Стенка сосудов - с элементами разволокнения. В просвете - наличие стазов и сладжей.

Темные доли. В ткани выражено неравномерное кровенаполнение сосудов, находящихся в состоянии пареза. Нервные клетки - с нечеткими контурами цитоплазмы. Ядра в большинстве размыты, гипохромные. Выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек.

Легкие. В ткани - выраженное полнокровие с паретически расширенными сосудами различного калибра. В межальвеолярных капиллярах имеются эритроциты. В просвете отдельных альвеол отмечается наличие розовой жидкости, под плеврой - очаги эмфизатозно измененных альвеол с нарушением целостности. Очаги кровоизлияния - мелкие как под плеврой, так и в интерстиции.

Сердце. Тяжелая дистрофия кардиомиоцитов, с размытой поперечной исчерченностью. Отек интерстиции и вокруг сосудов, парез сосудов с картиной сладжирования.

Почки. Структура ткани прослеживается, отмечается неравномерное полнокровие с некоторой ишемизацией коры и более полнокровным мозговым слоем. Большинство клубочков - одинаковых размеров, со свободными просветами капсул, в капиллярных петлях - паретическое расширение и сладжирование. Отек капсулы.

Печень. Структура ткани прослеживается, гепатоциты - с наличием в цитоплазме вакуолей различного диаметра, местами они сливаются. Ядра оттеснены на периферию, размытые, с центрами просветления. Портальные тракты неравномерные, пространственно не выраженные. Эндотелий капилляров набухший.

Плацинта. Ворсины незрелые, дистрофия клеток синцития. В мелких ворсинах сосуды паретически расширены, просвет пуст. В сосудах среднего и крупного калибра разволокнение стенки и наличие сладжей и стазов.

Отмечаются кровоизлияния различных диаметров в межворсинчатом пространстве под базальной, слегка утолщенной, пластинкой. Выявлено наличие круглоклеточной инфильтрации.

Анализ полученных данных позволяет заключить, что у потомства самок, подвергшихся в период беременности воздействию малыми дозами нитрата свинца в дозе 0,0015 мг/кг массы тела, происходят нарушения эмбрионального развития, проявившиеся в эмбриотоксическом и тератогенном действии. Это высокий процент (54%) гибели новорожденных, малый вес тела при рождении, сниженная динамика развития в постнатальном периоде, наличие внешних и внутренних аномалий развития.

2.2.2 Индивидуальная двигательная активность потомства, подвергшегося в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца

Изучение уровня общей двигательной активности потомства крыс (контрольная и экспериментальная группы) проводили по достижении ими одномесячного возраста в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Анализ данных показывает выраженную индивидуальную вариабельность параметров уровня двигательной активности.

Время пребывания в открытых рукавах у крысят-самцов колебалось у разных особей от 29 до 97 сек.; число свешиваний с открытых рукавов -2-16 (у большинства крысят этот параметр вообще отсутствовал); число заходов в закрытые рукава - 6-32; вертикальных стоек - 0-29, а реакций грумминга - 4- 40. Аналогичная картина наблюдалась у крысят-самок. Однако среди них больше особей, длительное время пребывавших в закрытых рукавах.

Таким образом, по степени активности все интактное потомство разделилось на три группы: высокоактивные, среднеактивные и пассивные.

Причем у крысят-самцов более высокий уровень двигательной исследовательской активности имели две особи (15%), средний уровень - 34%.

Двигательная активность потомства экспериментальной группы резко отличалась от контрольной. В отличие от контрольной группы, у крысят-самцов резко снижено время пребывания в открытых рукавах (10-29сек.), позиция свешивания с открытых рукавов вообще отсутствовала, число вертикальных стоек и реакций груминга было минимальным. Большую часть времени они стремились проводить в закрытых рукавах. При этом резко выражена была реакция приноживания. Все вышеперечисленное является свидетельством того, что мужские особи потомства животных, подвергшихся в период беременности и лактации воздействию токсиканта, в отличие от контрольных, были абсолютно пассивны (100%). Двигательная активность одномесечных самок также была существенно ниже. Девяносто два процента крысят в ПКЛ вели себя пассивно. Время пребывания в открытых рукавах колебалось у отдельных особей от 8 до 22 сек. Реакция свешивания с открытых рукавов, как и у самцов, у них также отсутствовала. Аналогичная картина наблюдалась в реакциях вертикальных стоек и груминга. Реакция приноживания также резко выражена. Однако у двух самок, в отличие от крысят-самцов, поведение в ПКЛ было иным. Они длительное время проводили в открытых рукавах (62-71 сек). При этом было достаточно частое посещение ими и закрытых рукавов. Зато число вертикальных стоек и реакций груминга было высоким, что характеризует их активно-исследовательскую активность.

Анализ показателей параметров поведения животных в ПКЛ позволяет их отнести по уровню индивидуальной двигательной активности к среднеактивным. Между тем, сравнивая двигательную активность потомства обоих полов контрольной и экспериментальной групп, правомерно заключить, что практически у всего потомства животных, затравливавшихся в период беременности и лактации свинцом, двигательная активность резко снижена.

2.2.3 Научение пространственному ориентированию потомства, подвергшегося в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца

Процесс научения животных контрольной группы протекал у различных особей по-разному. В первые дни отмечена выраженная вариативность времени нахождения площадки в ВЛМ (50-120 сек у самцов и до 180 сек у самок), сохранявшаяся в течение 10 дней. В последующие дни несколько самцов уже за 7 секунд (по прямой траектории) находили площадку. Причем у двух из них пространственное ориентирование сформировалось на 10-12 день обучения и было стабильным в течение всего месяца исследования. Это были самцы, которые в ПКЛ показали высокий уровень двигательной активности. У пяти особей, отнесенных по уровню двигательной активности к среднеактивным ориентация в пространстве сформировалась на 12-15 день. У остальных самцов - лишь к концу месяца обучения. Это были животные с низким уровнем двигательной активности.

Процесс научения интактных самок протекал иначе (рис.16). В отличие от самцов, у крысят-самок с высоким уровнем двигательной активности пространственное ориентирование сформировалось лишь на 25 день, у животных со средним уровнем двигательной активности - на 29-31 день и лишь на 33-35 день - у низкоактивных самок. Причем у некоторых из них пространственное ориентирование сформировалось в еще более поздние сроки.

Таким образом, практически у всех интактных животных пространственное ориентирование сформировалось в течение месяца. Причем высокоактивные животные с этой задачей справлялись быстрее, нежели особи с более низким уровнем двигательной активности.

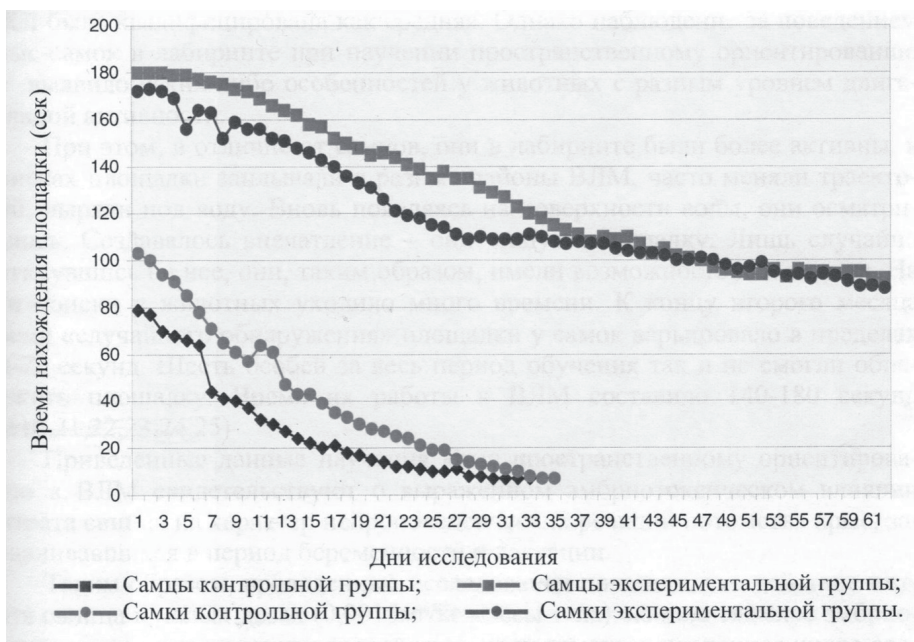


Рисунок 16 - Динамика научения пространственному ориентированию крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца.

Научение крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца, происходило более длительное время и менее результативно (рис. 16).

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, как и в предыдущих сериях

исследования, 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. Таким образом, к концу второго месяца время «возможного обнаружения» площадки в ВЛМ у самцов варьировало у разных особей от 51 до 104 секунд. Три самца так и не смогли найти площадку. Поведение самок в ВЛМ мало чем отличалось от группы самцов. Среди 25 женских особей у двоих двигательная активность в ПКЛ была квалифицирована как средняя. Однако наблюдение за поведением крыс-самок в лабиринте при научении пространственному ориентированию не выявило каких-либо особенностей у животных с разным уровнем двигательной активности.

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. К концу второго месяца время «случайного обнаружения» площадки у самок варьировало в пределах 50-72 секунд. Шесть особей за весь период обучения так и не смогли обнаружить площадку. Время их работы в ВЛМ составило 140-180 секунд.

Приведенные данные научения крыс пространственному ориентированию в ВЛМ свидетельствуют о выраженном эмбриотоксическом влиянии нитрата

свинца на характер нейрорповеденческих реакций потомства крыс, затравливавшихся токсикантом в период беременности и лактации.

2.3 Содержание свинца в головном мозге животных после хронической свинцовой интоксикации

Живым организмам присуща способность аккумулировать свинец, поступающий в организм хронически даже в малых дозах. Обладая избирательным действием и способностью образовывать в организме депо, свинец поражает все органы и системы организма, но основными органами-мишенями являются головной мозг, костный мозг, сердце, печень и почки [234, 177].

Детский организм является наиболее восприимчивым к эффектам свинцовой интоксикации. S.V. Chandra с соавторами [197] обнаружили, что у крысят, получивших свинец в течение пре- и постнатального онтогенеза, происходит снижение массы тела (на 52%) и массы мозга (на 27%). Снижение массы мозга (на 18,4%) наблюдалось у 40-дневных крыс подвергшихся пренатальному (на 18-й день беременности) воздействию свинца [270], а толщина коры у опытных и контрольных крыс не отличались. Между тем другие исследователи показали, что при хроническом отравлении азотнокислым свинцом в течение беременности и далее в течение 45 дней новорожденным в дозах, ниже предельно допустимых (160 ppm или 320 ppm), свинец в разных областях головного мозга накапливается неравномерно [92]. Самая высокая концентрация его отмечается в конечном мозге, где она почти в два раза выше, чем в препарате ствол мозга - мозжечок. Причем, его накопление линейно зависит как от разовой дозы свинца, так и от суммарного времени экспозиции токсиканта [177].

Анализ литературы свидетельствует, что хроническая свинцовая интоксикация животных даже в малых дозах сопровождается накоплением

свинца в головном мозге. Однако сопоставить данные разных авторов сложно в силу различных методических подходов, схем постановки эксперимента, используемых ими.

Это послужило основанием для изучения особенностей распределения свинца в структурах головного мозга у крыс, подвергнутых воздействию свинца. Для изучения особенностей накопления свинца в структурах головного мозга животных подвергнутых действию токсиканта были использованы две модели эксперимента.

Первая модель. Исследования проведены на обоеполюх крысах, у которых с одномесячного возраста формировали пространственное ориентирование в ВЛМ. По достижении ими устойчивой пространственной памяти (нахождение площадки за 7 секунд) животные подвергались ежедневному введению нитрата свинца в малых дозах (0,0015 мг/кг массы тела) и изучалось пространственное ориентирование. У самцов (n=15) на начальном этапе выявлена выраженная резистентность к токсиканту. В последующие месяцы время нахождения площадки в ВЛМ удлинялось, а к концу одиннадцатого месяца пространственное ориентирование было полностью утрачено. Самки (n = 15), напротив, были более чувствительны к действию свинца. Время пространственного ориентирования у них изменилось с первых недель интоксикации. Однако изменения поведения самок в ВЛМ протекали более плавно. Между тем к концу года воздействия нитрата свинца у них также зафиксирована утрата ранее сформированного пространственного ориентирования.

На этом этапе эксперимента крыс декапитировали, в том числе и крыс контрольной группы (n = 30). Определяли массу мозга и в соответствии с методикой готовили пробы больших полушарий и ствола мозга + мозжечок для определения содержания в них свинца [271, 275].

При хроническом отравлении нитратом свинца (0,0015 мг/кг массы тела) достоверные изменения в массе мозга у экспериментальных животных

отсутствуют (рис. 17). Между тем у них увеличилась концентрация свинца в мозге. Так, у самок содержание свинца (мкг/г массы мозга) составило $0,443 \pm 0,29$ (в контрольной группе - $0,163 \pm 0,039$). Концентрация свинца в мозге животных, получавших свинец в течение 12 месяцев, достоверно возросла в 2,7 раза и составила в пробе больших полушарий - $0,223 \pm 0,018$, а в стволовой части мозга + мозжечок - $0,22 \pm 0,018$. Аналогичные изменения произошли и в группе самцов. Концентрация свинца в мозге у них увеличилась в 2,5 раза и составила в пробах больших полушарий $0,206 \pm 0,0013$, стволовой части мозга + мозжечок - $0,209 \pm 0,014$ (рис. 18). При этом отмечена межиндивидуальная вариабельность концентрации свинца в мозге, неравномерность его распределения в отделах мозга и некоторые половые особенности.

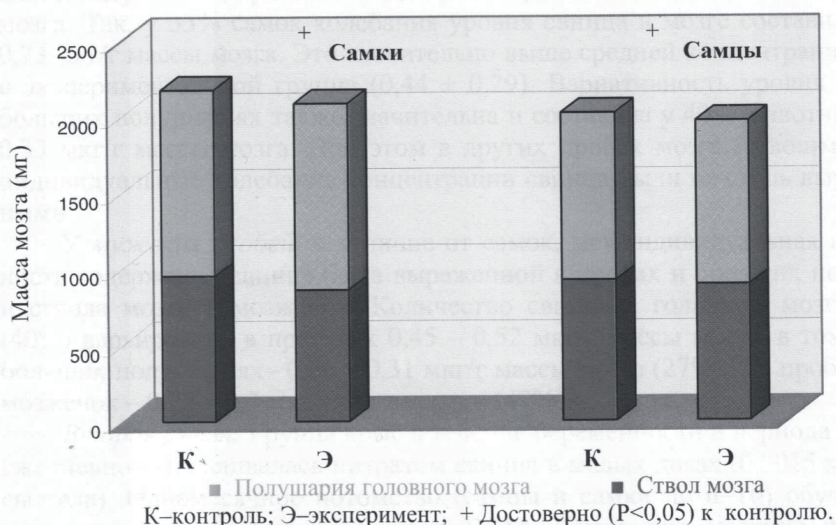


Рисунок 17 - Масса мозга крыс с однемесечного возраста подвергшихся воздействию малыми дозами свинца.

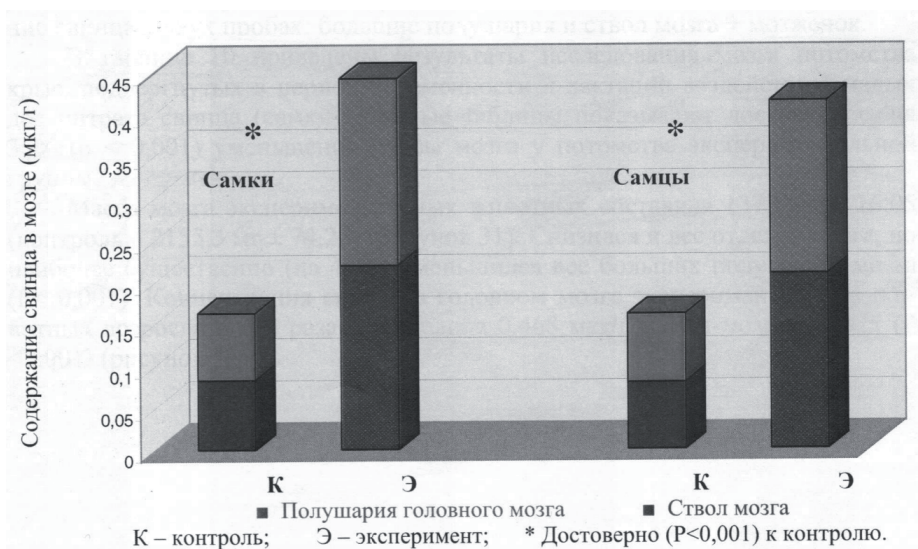


Рисунок 18 - Содержание свинца в головном мозге крыс с одномесячного возраста подвергшихся воздействию малыми дозами свинца

Мишенью нейротоксического действия свинца являются в равной степени структуры и больших полушарий, и ствола мозга + мозжечок. Между тем, в экспериментальной группе крыс выявлена значительная межиндивидуальная вариабельность концентрации свинца в отделах головного мозга. Так, у 33% самок колебания уровня свинца в мозге составили 0,47 - 0,73 мкг/г массы мозга. Это значительно выше средней концентрации свинца в экспериментальной группе ($0,44 \pm 0,29$). Вариативность уровня свинца в больших полушариях также значительна и составила у 40% животных 0,28 - 0,33 мкг/г массы мозга. При этом в других пробах мозга (ствол + мозжечок) индивидуальные колебания концентрации свинца были не столь выразительными.

У мужских особей, в отличие от самок, межиндивидуальная вариативность содержания свинца была выраженной в пробах и больших полушарий и ствола мозга + мозжечок. Количество свинца в головном мозге самцов (40%) варьировало в пределах 0,45 - 0,52 мкг/г массы мозга, в том числе

в больших полушариях- 0,26 - 0,31 мкг/г массы мозга (27%), а в пробах ствол мозга + мозжечок - 0,23 - 0,3 мкг/г массы мозга (47%).

Вторая модель. Группа крыс в течение беременности и периода лактации ежедневно затравливалась нитратом свинца в малых дозах (0,0015 мг/кг массы тела). Одномесечное потомство (самцы и самки по $n=16$) обучали пространственному ориентированию в ВЛМ. Контролем служило потомство крыс, которые в период беременности и лактации не подвергались действию нитрата свинца. После безуспешного научения пространственному ориентированию в ВЛМ крыс декапитировали и определяли массу мозга и содержание свинца в двух пробах: большие полушария и ствол мозга + мозжечок.

Результаты исследования показали достоверное ($p<0,001$) уменьшение массы мозга у потомства экспериментальной группы (рис. 19).

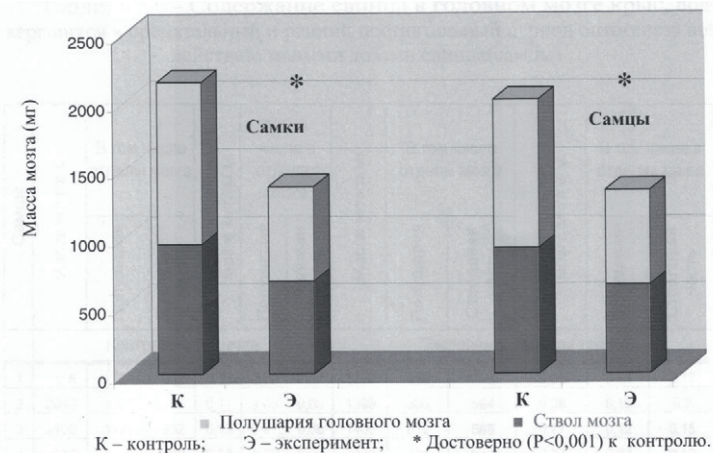


Рисунок 19 - Масса мозга крыс, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца.

Снизился и вес отделов мозга, но наиболее существенно (на 43%) уменьшился вес больших полушарий мозга. Концентрация свинца в головном мозге экспериментальной группы возросла в три раза (рис. 20).

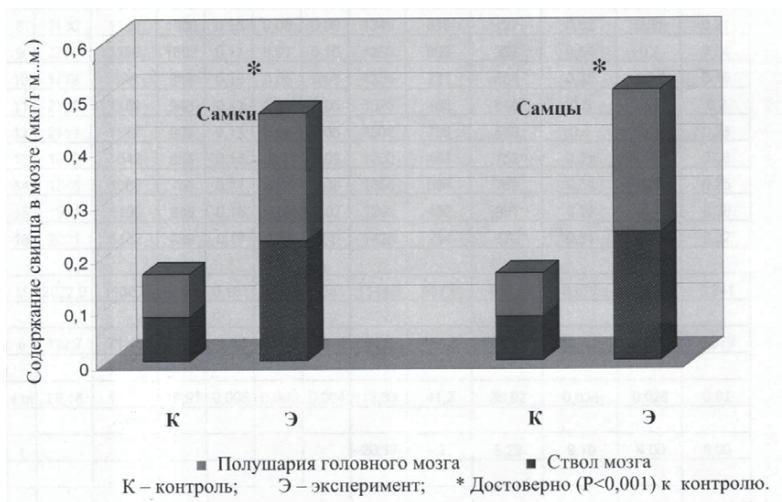


Рисунок 20 - Содержание свинца в головном мозге крыс, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца.

У самцов масса мозга также снизилась на 33,5%. Масса отделов мозга также достоверно изменилась, но наиболее выражено уменьшение массы больших полушарий мозга (на 37,6%). Концентрация свинца в мозге потомства возросла в 3,1 раза ($P < 0,001$). Достоверных половых отличий содержания свинца в отделах мозга не отмечено.

Между тем анализ индивидуальных данных концентрации свинца в исследуемых отделах мозга показал широкую вариативность в обеих половых группах. Так, в группе самок у 50% особей содержание свинца в мозге колеблется в пределах 0,53 - 0,63 мкг/г массы мозга, при среднем показателе 0,486 мкг/г. массы мозга, а в пробах больших полушарий 0,27 - 0,41 (37,5%) при средней концентрации 0,241 мкг/г массы мозга.

В группе самцов у девяти особей (56%) вариативность концентрации свинца в мозге находилась в пределах 0,54 - 0,81 мкг/г массы мозга ($M - 0,507$ мкг/г массы мозга), а в пробах больших полушарий содержание свинца колебалось в пределах 0,29 - 0,4 мкг/г массы мозга (44%).

Следовательно, наиболее интенсивно процесс накопления свинца в головном мозге происходит у мужских особей (рис. 20). При этом в разных областях головного мозга свинец накапливается неравномерно. Большая его концентрация отмечена в больших полушариях головного мозга.

Таким образом, ежедневное в малых концентрациях поступление в организм крыс нитрата свинца в течение длительного времени приводит к неравномерному накоплению токсиканта в разных областях головного мозга.

При этом существенное значение имеет возрастной период когда животные подвергаются действию свинца. Так, в условиях первой модели эксперимента (ежедневная, в течение года, затравка малыми дозами нитрата свинца) у экспериментальных животных масса головного мозга не отличалась в сравнении с контрольной группой.

Во второй схеме эксперимента, когда интоксикации подвергались самки в период беременности и лактации, у потомства масса мозга была значительно меньшей в сравнении с контролем. По-разному также выражен уровень свинца и распределение его в разных областях головного мозга. Так, в первой схеме концентрация свинца у 33% самок значительно выше (0,47— 0,73 мкг/г массы мозга) и основной мишенью нейротоксического действия свинца у 40% крыс являются большие полушария.

У мужских особей (47%), напротив основной мишенью является ствол мозга и мозжечок. У потомства же самок, подвергшихся действию нитрата свинца в период беременности и лактации, уровень свинца выше, чем у крыс затравливаемых в период постнатального развития (рис. 21). При этом в разных областях головного мозга свинец накапливается неравномерно. Наиболее выраженной мишенью действия токсиканта у потомства, в отличие от предыдущей группы (первая схема) независимо от пола являются большие полушария головного мозга.

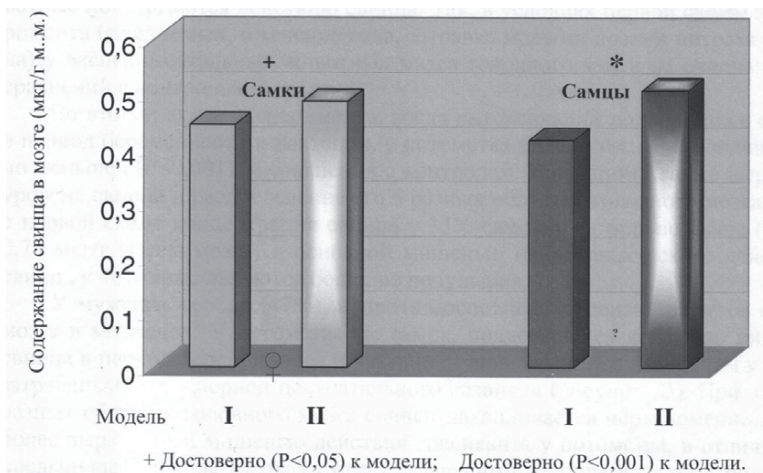


Рисунок 21 - Содержание свинца в головном мозге крыс, подвергшихся воздействию свинца в разные возрастные периоды.

В заключение отметим, что невозможно оценить общий токсический порог концентрации свинца в головном мозге, который бы позволил предсказать появление дисфункции пространственной памяти. Однако, интересен факт, что наиболее высокий уровень токсиканта в головном мозге имеют животные с низкой двигательной активностью. Нами установлено, что животные с низким уровнем двигательной активности имеют низкий порог токсичности, что проявляется в раннем появлении токсического эффекта и быстрым угасанием пространственного ориентирования. Ухудшение когнитивных функций при свинцовой интоксикации отмечают и D.w. Chou и A.H. Wylie [253, 254].

Подводя итог, можно заключить следующее:

1. Введение крысам в течение года с одномесячного возраста малых доз нитрата свинца вызывает существенное накопление токсиканта в областях головного мозга животных с низким уровнем интегральной двигательной активности и быстрое угасание пространственного ориентирования.

2. Животные в период внутриутробного развития являются наиболее восприимчивыми к свинцовой интоксикации, что проявляется в снижении массы головного мозга, увеличении концентрации свинца в головном мозге.

3. Основной мишенью нейротоксического действия свинца у животных, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза малыми дозами нитрата свинца, являются большие полушария головного мозга.

4. Свинец, как один из самых распространенных современных токсикантов антропогенного происхождения, с высокой степенью вероятности воздействует на развивающийся мозг, что в период постнатального развития проявляется в нарушении когнитивных функций.

5. Межиндивидуальная вариативность концентрации свинца в структурах отделов головного мозга крыс является одним из свидетельств, что нейротоксическое действие свинца и степень его накопления зависят от индивидуального порога токсичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обычных условиях повседневной жизни на человека одновременно воздействуют, как правило, несколько этиологических факторов. Среди них актуальны такие этиологические факторы как свинец и ограничение двигательной активности, характерные для условий жизни жителей больших городов, профессиональной деятельности ряда специалистов. Они, как правило, действуют на организм в течение длительного времени, характеризуются малой и средней интенсивностью воздействия, что приводит к функционированию в организме механизмов долговременной адаптации, обеспечивающей жизнедеятельность в этих, далеко не комфортных, условиях. Цена такой адаптации чрезвычайно велика. В связи с этим, изучение условно-рефлекторной деятельности в условиях совместного влияния свинцовой интоксикации и разного уровня двигательной активности важно для оценки механизмов развития неспецифической адаптации.

Результаты проведенных нами продолжительных систематических исследований показали, что соответствующие ПДК дозы свинца при хроническом отравлении приводят к поражению мозговых механизмов пространственной ориентации, научения и памяти. Результаты соответствуют данным литературы, согласно которым при отравляющем действии свинца центральная нервная система оказывается как непосредственной мишенью свинца, так и опосредованно страдает в результате вовлечения поврежденных участков в многократно усложняющиеся интегрированные системы, обеспечивающие осуществление всех функций мозга - от рефлекторных до поведенческих [152].

При хроническом потреблении свинца процесс нарушения пространственной ориентации животных, по нашим данным, развивается по экспоненциальной кривой, крутизна которой определяется полом и возрастом начала потребления ими свинца. Хотя на молекулярном уровне, согласно результатам исследований последних лет [241, 233], изменения возникают

сразу, сложные интегрированные системы мозга позволяют в течение длительного времени (несколько месяцев по нашим данным) компенсировать нарушения на поведенческом уровне. И только когда истощаются все приспособительные возможности организма, отмечается резкий перелом экспоненциальной кривой, и, по-видимому, на этом этапе изменения становятся необратимыми.

Нашими исследованиями выявлено также, что характер и время нарушения пространственной ориентации и нейротоксическое действие металла коррелируются с уровнем индивидуальной двигательной активности крыс. Животные с низким уровнем двигательной активности наиболее чувствительны к токсиканту. Для них характерны раннее проявление токсического эффекта и быстрая утрата навыков пространственного ориентирования. У животных с высоким уровнем двигательной активности выявлена устойчивая способность к пространственной ориентации. В отличие от низкоактивных крыс, утрата навыка пространственной ориентации у них отодвигается на более поздние сроки. Конкретные сроки определяются возрастом и полом животных. Мы полагаем, что этот факт может иметь практическое значение для профилактики нарушений здоровья и поведения людей в условиях неблагоприятных экологических условий существования.

По нашим данным, у крыс, получавших свинец в пренатальном и раннем постнатальном периоде индивидуального развития, накопление свинца в конечном мозге и комплексе ствол мозга+мозжечок приблизительно одинаково, тогда как по данным литературы концентрация свинца в конечном мозге почти в два раза выше, чем в препарате ствол мозга+ мозжечок [248]. Различия существенны и очень интересны, так как подтверждают идею о том, что структуры мозга наиболее уязвимы для повреждающих воздействий в критические для каждой из них периоды развития. В работе определялось содержание свинца в мозгу после интоксикации взрослых животных, когда наиболее активна, продолжает развиваться и, соответственно, уязвима кора

головного мозга, в ней свинец и накапливался преимущественно [248]. Критический период развития ствола мозга и мозжечка приходится на существенно более ранний период онтогенеза - пренатальный. Ко времени исследования он уже остался в прошлом, в отличие от коры головного мозга. В наших исследованиях комплекс ствол мозга+ мозжечок оказался высоко активным в пренатальном, а кора - в пренатальном и раннем постнатальном периодах.

Мужские особи крыс, даже самые активные, наиболее чувствительны к концентрации свинца в организме. Полное исчезновение пространственного ориентирования и появление клинических признаков развивающейся свинцовой интоксикации наступают у самцов на два месяца раньше, чем у самок. Факт более высокой устойчивости женского организма к неблагоприятным факторам внешней среды известен еще с работ М.Ф.Авазбакиевой и, возможно, связан с общебиологическими понятиями большей родовой устойчивости (женский организм) и видовой изменчивости (мужской организм) [278].

Выявлены возрастные особенности нарушения пространственного ориентирования при хронической и острой свинцовой интоксикации крыс.

Хроническая экспозиция свинца в малых дозах самкам крыс с первого дня беременности и до конца лактации полностью исключала способность к научению пространственному ориентированию у их потомства.

Таким образом, исследования показали, что поступление небольших доз свинца в течении длительного времени оказывает повреждающий эффект на механизмы неспецифической адаптации. Отягощающим обстоятельством для осуществления адаптивных процессов при действии свинца является, по всей видимости, политронный характер действия яда, приводящий к систематичности и многоуровневости повреждения, тем самым, - к сложности выделения доминирующей системы адаптации.

Свинец вызывает повреждения на субклеточном уровне – блокируя действие ряда ферментов, активных белков, клеточном – повреждая мембранную систему активными радикалами, вследствие активации ПОЛ, органном и системном – в нервной системе, системе крови, желудочно-кишечном тракте и печени, сердечно-сосудистой системе, на организменном – вызывая повреждение нейроэндокринных механизмов регуляции с гормональной недостаточностью [152]. Кроме того, по данным литературы, под влиянием свинца блокируется стресс-лимитирующая ГАМК-ергическая система. Металл, нарушая образование гема, приводит к образованию аминоклевулиновой кислоты, которая, как ионный медиатор, связывается с ГАМК-рецепторами [279].

Результаты молекулярных исследований последних лет [248] позволяют предположить, что свинец в исчезающе малых концентрациях, - субнанолярных, нанолярных и микролярных, - включается в нормальные процессы обмена веществ в живом организме, будучи одним из естественных химических элементов природной среды.

Длительное одновременное влияние незначительных по силе воздействий раздражителей (малые дозы свинца, низкая двигательная активность), суммируясь, дает как бы новый, более значительный по интенсивности этиологический фактор, который обеспечивает развертывание не только прежних, но и новых звеньев патогенеза, создавая полиморфизм нарушений, цена которых велика.

Драматизм ситуации заключается в присущей живым организмам способности аккумулировать свинец, поступающий в организм хронически даже в малых дозах. В такой ситуации понятие «предельно допустимой концентрации» (ПДК) для свинца утрачивает всякий разумный смысл, а проблема токсичности свинца требует самого серьезного и ответственного к себе отношения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенко и соавторы. Алексеенко И.Р., Конычев А.А., Панченко И.А. Экстремальные факторы и биообъекты.-Киев.-Наукова думка.-1989.-С.150.
2. Белозеров Е.С., Джасыбаева Т.С. Социально-экологические аспекты здоровья человека.-Алматы:Гылым, 1995.-224с.
3. Слащев В.С., Исаков У.М. Экоструктуры Казахстана.-Алма-Ата:Руан, Демеу, 1992.-295с.
4. Аканов А.А. Состояние здоровья населения Республики Казахстан.- Алматы:Гылым, 1998.-52с.
5. Фурсов В.И. и соавторы. Состояние окружающей среды г. Алма-Аты // город и окружающая среда.-Алма-Ата, 1986.-с.143-151.
6. Никифорова Е.М. Источники и вещественный состав техногенных потоков, возникающих в связи с работой автотранспорта // Техногенные потоки вещества в ландшафтах и состояние экосистем.-М.:Наука, 1981.-с.210-220.
7. Нищий Р.А. и соавторы. Влияние комплекса химических компонентов, выбрасываемых автотранспортом в окружающую среду, на состояние сотрудников ГАИ//Здравоохранение Казахстана. 1998, №5.-с.17-18.
8. Мельдеханов Т.Т. Патогенез изменений функциональной системы кислородоснабжения организма при загрязнении окружающей среды:Автореф дисс....докт.мед.наук.-Алматы, 1995.-46с.
9. Туленбаев Р.К. Хроническая свинцовая интоксикация (патология респираторного тракта). Алматы: Гылым, 1995.-96с.
10. F.Sanna Randaccio. Neurotoxic effect of lead at low concentrations // Brain Research Bulletin (2001), V.55, No.2, P.269-275.
11. Снакин В.В. Доклад о свинцовом загрязнении окружающей среды Российской федерации и его влияние на здоровье населения // РЭФИФ.-1991.-с.152.
12. Свинец // Совместное издание Программы ООН по окружающей среде и Всемирной организации Здравоохранения.-Женева. ВОЗ, 1980.

13. Евлашко Ю.П., Соркина Н.С. Нарушение порфиринового обмена при хронической интоксикации свинцом и других профессиональных заболеваниях // Вопросы профессиональной патологии.-М., 1994.-с.43-47.
14. Roels N., Lowerys R. Evaluation of dose-effect and doze-response Relationships for lead exposure in different Belgian population groups (fetns, child, adult men and woman). Tract. Elem. Med.-1987.-vol.4-№2.p.80-87.
15. Tomas J., Anglov B., Christensen Jytte M. Comparative study of certified reference materials and quality control materials of the quality assurance of blood-lead determinathion: 27. Colloq. Spectrose. Ind., Bergen, June 9-14, 1991.//Analist.-1992.-117.-№3.-p.271.
16. Неменко Б.А., Уважанова А.С., Бердалина Р.А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на физическое развитие девочек-дошкольниц// Современные проблемы экологии человека в РК. – Алматы.-1995.- с.45-48.
17. Неменко Б.А., Грановский Э.И. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами и здоровье населения (аналитический обзор) // Алма-Ата: КазНИИНТИ, 1990,-с.24-50.
18. Мамырбаев А.А., Конакбаева З.К. Методика организации гигиенического мониторинга изучения здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды // Здравоохранение Казахстана - 1992 -№2 - С. 11-13.
19. Кулманов М.У., Слаженова Т.И., Штифанова А.К. и др. Реализация программы «Профилактика» по оздоровлению окружающей среды и укреплению здоровья населения Павлодарской области // Здравоохранение Казахстана.-1994.-№4.-С.11-13.
20. Слажнёва Т.И. Окружающая среда и здоровье населения Павлодарской области // Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением.- Алматы, - 1995, - №1,- С. 75-77.
21. Чимбулатов М.Д., Митрофановская С.Н. Экологическая карта г. Алматы. Загрязнение почвы. //Алматы, 1998. С.24.

22. Шестакова Г.А., Грановский О.И., Мякотина И.Ф. Снижение поступления свинца, цинка и меди в растения пшеницы, выращенной в условиях антропогенной биогеохимической провинции //Гигиена окружающей среды. Сб. науч. тр. - Алматы -1995. - С. 123-124.
23. Машкеев А.К., Карсыбекова Л.М., Ибрагимова А.А. и др Хронические неспецифические воспалительные заболевания органов пищеварения у детей Приаралья // Материалы 2-й НПК: Медицинские, социальные и экологические проблемы Приаралья. Часть I.- с.12-13.
24. ТулебаевР.К. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифическая интоксикации у рабочих свинцового производства // Здравоохранение Казахстана. - 1992. - №12. - С. 17-20.
25. Зингер В.А., Лукашев А.А, Казанцева С.В, Капитульская Г.С., Середа Г.А. Некоторые специфические показатели воздействия свинца на рабочих свинцово-плавильных заводов // Здравоохранение Казахстана. - 1987. -№2. -С.9-11.
26. Абылаев Ж.А., Исмаилов К.Н., Зражевский В.Н. Экономический ущерб, наносимый государству вследствие свинцовой интоксикации работающих и эффективность лечебно-профилактических мероприятий//Вопросы охраны и укрепления здоровья населения. Сб. статей. - Алматы. - 1989. - С.218-223.
27. Нищий Р.А., Бельчужевский О.В., Бородин В.Н. Особенности воздействия на организм аэрозолей свинца различного дисперсного состава//Гигиенические вопросы производства цветных металлов в Казахстане. Алматы. - 1987. - С. 106-111.
28. Неменко Б.А., Грановский Э.И. Загрязнение окружающей среды тяжёлыми металлами и здоровье населения (аналитический обзор)//Алма-Ата: КазНИИНТИ, 1990. - с.24-50.
29. Кундаев Ю.Е., Трахтенберг И.М. Экологические аспекты проблемы тяжёлых металлов как техногенных загрязнителей//Гигиена труда. - 1995. - №27.-С. 3-8.

30. Ревич Б.А. Свинец в биоструктурах жителей городов // Гигиена и санитария. — 1990. - №4. - с.28-33.
31. Яковлев А.Н. Результаты исследования загрязнённости атмосферы города свинцом и бензапиреном, выбрасываемым автотранспортом // Гигиена и санитария. - 1990. - №7. - с.9-12.
32. Слажнёва Т.И., Сабыров Г.С., Корчевский А.А., Штифанова А.К. Районирование РК по данным о состоянии здоровья населения как базовый элемент экологического районирования // Проблемы социальной медицины и управление здравоохранением. - Алматы. - 1999. - №4. - с.58-63.
33. Ревич Б.А. Свинец в биосубстратах жителей промышленных городов. // Гигиена и санитария, - 1990. - №4. С.28-33.
34. Hunter J., Ubanowich M.A., Yule W., Lansdowne R. Automated testing of reaction time its lead in children // Int. Arch. Occup. Environ. Health. - 1985. 57 - P. 27-34.
35. Грановский Э.И. Биологический мониторинг тяжёлых металлов как критерий оценки качества окружающей среды. Алматы.- 1992.- С. 7-15.
36. Измеров Н.Ф., Широков Ю.Г., Иванова Н.Ю. Свинец в окружающей среде и его гигиеническое значение // Материалы, гиг. аспекты оценки и оздоровления окружающей среды. М., - 1983.
37. Свинец // Совместное издание Программы ООН по окружающей среде и Всемирной организации Здравоохранения. - Женева. ВОЗ, 1980.
38. Ревич Б.А., Саэт Ю.Е. Биогеохимические методы оценки городских антропоэкологических систем // Экология человека. Основные проблемы. -М.: Наука, 1998.-с. 182-189.
39. Белоног А. , Онищенко Г., Слажнева Т., Карчевский А. Научные основы управления гигиеническими факторами общественного здоровья. Алматы.- 2003., - 290 с.
40. Легостаева Е.Г. К вопросу о биохимических показателях крови и мочи у рабочих, подвергающихся хроническому воздействию повышенных

концентраций свинца и сопутствующих редких металлов. Обзор.//Гигиена труда и профзаболеваний. - 1991.- №8. - с.27.

41. Саг Ю.Е., Ревич Б.А., Смирнова Р.С., Сорокина Е.П. Всесоюзная конференция по проблемам микроэлементов в биологии, 9-я: Доклады. Кишинёв. - 1981. - с.42-45.

42. Скальный А.В. Свинец и здоровье человека.//М., Медицина, - 1997. - С.72.

43. Rabinovitz M.VB. Retaling tooth and blood lead levels in children.// Bull. Environ. Contam. And Toxicol., 1995. - №6.,- P.853-857.

44. Шынгысова Ф.С., Досмаилова С.М., Майлыбаев С.С. и др. Некоторые особенности смертности сельского населения зоны экологической катастрофы // Медицинские, социальные и экологические проблемы Приаралья. Материалы НПК. - Алматы. - 1994. - С. 123-124.

45. Жаркинов Е.Ж, Сакбаев О.С., Тотанов Ж.С., Балтаева А.О. Динамика смертности детского населения в условиях сформировавшейся биохимической провинции // Актуальные проблемы гигиены труда и профпатологии в РК. Сб. науч. тр. - 1997. - С. - 68-75.

46. Евлашко Ю.П., Соркина Н.С. Нарушение порфиринового обмена при хронической интоксикации свинцом и других профессиональных заболеваниях //Вопросы профессиональной патологии. - М., 1994. - с.43-47.

47. Любченко П.Н. Секреторная функция желудка при свинцовой интоксикации //Гигиена труда и профессиональных заболеваний. - 1986. - №2. - с.56.

48. Маневска Б. Изменения в слизистой оболочке желудка и тонкой кишке при хронической свинцовой интоксикации (Экспериментальные данные) //Гигиена труда и профессиональные заболевания. - 1975. - №12. - с.29-32.

49. Казимов М.Л, Роцин А.В., Основные закономерности комбинированного действия металлов и их значение в гигиене //Гигиена труда и проф. заболеваний. 1992. — №1. -с.3 -7.

50. Ковалевский Л.Л. Особенности накопления свинца живыми организмами// Микроэлементы в биологии и их применение в сельском хозяйстве и медицине. Тез. докл. II Всесоюз. конф., Самарканд. - 1990. - с. 28-39.
51. Вацборд К.А. Состояние обмена желчных кислот как критерий диагностики начальной формы сатурнизма // НИИ гигиены труда и проф. заболеваний АМН СССР. - 1990.2.-№42. - с. 194-195
52. Кенесариев У.И., Сакбаев О.С., Дюсебаева З.С., Смагулов Р.С. Младенческая смертность и репродуктивная функция женщин в районах влияния КНГМК // Здравоохранение Казахстана. - 1992. №11. - С. 6-9.
53. Машкеев А.К., Карсыбекова Л.М., Ибрагимова А.А. и др. Хронические неспецифические воспалительные заболевания органов пищеварения у детей Приаралья // Материалы 2-й НПК: Медицинские, социальные и экологические проблемы Приаралья. Часть I. - С. 12-13.
54. А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова М.С.//Микроэлементозы человека. Сборник статей. - М., 1991. - с.385- 393.
55. Haeger-Aronsen B., Abdulla M., Firstedt B. //Jbid. - p. - 440-445.
56. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца (обзор литературы) // Гиг. труда и проф. заболевания. - 1991. - №6. – С. 25-27.
57. Rosen Z.F., Chessney., Hamstra F. et al. //new Enge Z. Med. - 1980. - Vol.302. - p.1 128-1131.
58. Arnvig E., Grandjean H., Beckmann J. //Toxicol Lett. - 1980. - Vol.5. -p.399-404.
59. Atari S., Yokoyama K., Aono H., Murata K. //Amer Z. Industr. Med. - 1986. - Vol.9 - p.535-542.
60. Ferreira N.C. The child and his e cosystem: Introduchion //An. Esp. pediatri. - 1992. - Vol.36, suppe. 48 - p.246-248.

61. Fontella Z.P., Reydellet A. Three data bases about atmospheric pollution //Man and Ecosystem/ - Proc/8 th 11-15 Sept. 1989. - Vol.4. - Amsterdam ect, 1989.- p.6770.
62. Ершов Ю.А., Плетнёва Т.В., Механизмы токсического действия неорганических соединений. М., - 1989. - с. 12 -14.
63. Tang Hai-Wang, Yan Heng-Lin, Hu Xiao-Hong et al. Lead cytotoxicity in primary cultured rat astrocyts and Schwann cells // J. Appl. Toxicol. 1996. - 16. №3. - p.187-196.
64. Артамонова В.Г., Шлейкин А.Г., Федорова Т.Г. Международная конференция: Загрязнение окружающей среды. Тезисы докладов. М., Пермь. - 1993.-с.152.
65. Сагет Ю.Е., Ревич Б.А., Смирнова Р.С., Сорокина Е.П. Всесоюзная конференция по проблемам микроэлементов в биологии, 9-я: Доклады. Кишинёв. - 1981. - с.42-45.
66. Хильтов Н.И. Роль производственных факторов и выбросов свинцово-плавильного завода в патологии верхнего дыхательного тракта //Автореферат канд. дисс. - Алма-Ата. - 1965.
67. Rosen I.F., Pounds J.I. Lead perturbs calcium hoijneostasis in cultured osteoslastic bone cells // Toxicologist. - 1986. 6. - №1. — p. 102.
68. Черняева Т.К., Матвеева Н.А., Кузмичёв Ю.Г., Грачёва М.П. Содержание тяжёлых металлов в волосах детей в промышленном городе // Гигиена и санитария - 1997. - №3. - с. 26-28.
69. Побел А.Н. Действие химических токсикогенов на костную и хрящевую ткани // Ортопедия, травматол. и протез. - М., 1998. - №2. - с. 143-151.
70. Андрушайте Р.Е. Влияние низких доз свинца на ассимиляцию кальция в организме животных. // Усвоение органических и неорганических соединений в организме животных. - Рига. - 1990. - с. 5-29.
71. Лабина М.А., Кроль М.Ю. Влияние токсичных элементов на активность неспецифических эстераз в условиях экспериментальной интоксикации

лабораторных животных // Сб. науч. тр. ВНИИ вет. Сан. гигиены и экол. - 1996.-Вып. 102.-с. 53-61.

72. Любченко П.Н., Тишенина Р.С., Козлова Н.И. и др. Содержание атерогенных липидов в крови рабочих при воздействии свинца. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. - 1983. - №1. - с. 21-24.

73. Мирончик Л.М. Некоторые нарушения липидного и белкового обмена как показатели возможного тератогенного действия свинца. // Медицинский журнал Узбекистана. - №1 - с. 42-47.

74. Карпова А.А. Функциональное состояние печени у лиц со свинцовой интоксикацией. // Здравоохранение Казахстана. - 1978. - №11. - с. 26-28.

75. Хоригути Синьити. Поражение иммунной системы свинцом // Косю эй-сэй = J. Publ. Health. Pract. - 1992. - 56, N3..- p. 174-177.

76. Смоляр В.И. // Гипо – и гипермикрэлементозы. – Киев, 1987. – С. 92-108.

77. Verula G.R., Noah P.K. Clinical manifestation of child hood lead poisoning // J. Trop. Med. And Hyg, 4 1990.93, -№3, P. 170-176.

78. Хаскина С.В. Свинец в системе «Окружающая среда-человек» в условиях пригородной зоны: Автореф. дис. канд. биол. наук. – Алма-Ата, 1989. – 24с.

79. Васильева В.А. и др. Клинико-физиологические данные о влиянии некоторых промышленных ядов на развитие атеросклеротического процесса // Вопросы сердечно-сосудистой патологии в клинике профессиональных болезней. Л., -1969. - с. 40-51.

80. Lawton L. J., W.E. Donaldson. Lead-induced tissue fatty acid alterations and lipid peroxidation // Biol. Trace Elem. Res., 1991, V. 28, P. 83-97.

81. Золотов П.А., Хмелевская Г.А., Хван П.А. Изменение генеративной функции организмам животных в эксперименте при хронической ингаляционной затравке 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.L.XVII. – Ростов-на-Дону, 1974. Под редакцией проф. Золотова П.А. – С. 99-112.

82. Silbergeld E.K., Wolynsky J.S., Goldshtein G.W. Electron probe microanalysis of isolated brain capillaries poisoned with lead. *Brain Res* 1980 ; 189: 369-376.
83. Tabacova S., Balabaeva L. Environmental pollutants in relation to complications of pregnancy. // *Environ. Health. Persp.* - 1993. - V.101. - Suppl.2. - P.27-32
84. Дошанова А.М. Состояние репродуктивной системы женщин, проживающих в хромовой биохимической провинции // Автореф. док. мед. наук. - Санкт-Петербург, 1996. - 32с.
85. Кенесариев У.И., Сакбаев О.С., Дюсебаева З.С., Смагулов Р.С. Младенческая смертность и репродуктивная функция женщин в районах влияния КНГМК // *Здравоохран. Казахстана.* - 1992. №11. - С. 6-9.
86. Мажитова З.Х., Ганбаатарын Эрдэнэтуяа. Особенности полового созревания у девушек Приаралья с различными показателями физического развития // *Здравоохран. Казахстана.* - 1995. - №1. - С. 16-17.
87. Shy C.M. The mistake of the XX-th century // *World Health Quart.* – 1990. – Vol.43, №3. – P.168-176.
88. Russell J.R. Lead pollution // *Sci. and Public Policy.* - 1981/ -Vol.8, N3. - p. 195-201.
89. Зельцер М.Е., Абылаев Ж.А. Свинцовая интоксикация // *Очерки профессиональной эндокринологии.* Алма-Ата: Гылым, 1991.- с. 5-75.
90. 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. -48, N1. - p. 78-81.
91. Kubota Kazufumi, Ito Shigeo, Ohta Toshio, Nakazato Yoshikazu, Ohga Akira. The inhibitory action of lead on mechanical responses of the proven-tricular smooth muscle in the chick. // *Jap. J. Vet. Res.* - 1994.- 42.- N3-4.- p.109-117.
92. Inorganic lead // *Environ. Health Criteria.*- 1995.- N165. - p.1-300.
93. S.E., Chia H.P., Ong C.N., Jeyaratnam J. Cumulative blood lead levels and nerve conduction parameters. // *Occup. Med.* - 1996.- 46.- N1.- p.59-64.

94. Алданазаров А.Т. Изменения системы крови при сатурнизме. - Алма-Ата, 1974. - с. 218.
95. Грибова И.А., Евлашко Ю.П., Павловская Н.И., Семёнова Л.С., Соркина Н.С. О значении морфологического исследования крови при разных уровнях воздействия свинца. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. - 1983.- №2. - с. 22.
96. Грибова И.А., Габулгалимова Р.А. О роли морфофункциональных изменений эритроцитов в патогенезе "свинцовой анемии". // Гигиена труда и профессиональные заболевания. - 1982. - №2. - с.21-23.
97. Хачиров Дж.Г. О метаболизме железа при воздействии свинца. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. - 1975. - №3. - с.54-56.
98. Dabud F. and James B. Moderately elevated blood lead levels; effects on neuropsychologic functioning in children/ Pediatrics, 1987.-80. - N5. - p. 623- 629.
99. Велиев Б.А. Свинцовая колика. Новые данные и взгляды // Терапев. архив. - 1992. - №2. - с. 146-148.
100. Атчабаров Б.А. Поражения нервной системы при свинцовой интоксикации. - Алма-Ата. Наука, 1996. - 487 с.
101. Атчабаров Б.А., Бойко З.Ф., Мансуров В.Ш. Изменение электрофизиологических показателей при хронической свинцовой интоксикации и локальном утомлении животных // Гигиена труда и проф. заболевания - Алма-Ата, 1975. - С.33-38.
102. Атчабаров Б.А., Бойко З.Ф. К патогенезу функциональных расстройств нервной системы при свинцовой интоксикации // Вопросы гигиены труда и профзаболеваний. - Алма-Ата, 1972. - С.5-7.
103. Мамбеева А.А., Ионина М.П. Содержание общего холестерина в тканях сердечно-сосудистой системы при свинцовой интоксикации // Вопросы гигиены труда и проф. заболеваний. – Алма-Ата, 1972. – С.242-244.
104. Bona M.A., Castaliano M., Plaza L., Fernandez A. Determination of heavy metals in human liver. // Hum. and Exp. Toxicol. - 1992.2, N5. - p. 311- 314.

105. Пленов Н.Н., Гулько С.Н., Пикульская А.Ф., Парпалей И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих, контактирующих со свинцом. // *Врачебное дело.* - 1981. - №3. - с. 115-118.
106. Кузьминская Г.Н. Экспериментальное исследование влияния промышленных ядов (свинца и фтора) на развитие атеросклероза. // *Автореф. канд. дисс.* - JL - 1968.
107. Ходжаев А.Х., Мирончик Л.М., Умарова Н.М., Махмудова З.А. Свинец как один из возможных факторов в развитии атеросклероза. // *Вопросы кардиологии и нефрологии.* - Ташкент, 1976. - с. 19-21.
108. Абылаев Ж.А. Свинцовая интоксикация в условиях современного производства. Алматы: «Мерей», 1995.- 160 с.
109. Антов Г.И., Иванович Е., Запрянов З. Исследование комбинированного действия вибрации и свинца на метаболизм печени, и почек белых крыс // *Гигиена труда и профессиональные заболевания.* - №5. - с. 54-56.
110. Victory W., Miller C.R., Fowler B.A. Lead accumulation by rat renal brush border membrane vesicles // *Pharmakol. Exp. Therap.* - Vol. 231, N3. - p. 589-596.
111. Серебрянников О.А., Бородин К.А. К вопросу о влиянии малых доз свинца и цианидов на морфологическую картину почек и печени. // *Вопросы гигиены.* // *Труды Омского мед. института им. М.И. Калинина.* - Омск, 1968-№86. - с. 146-147.
112. Харченко Т.И., Носова Л.И., Андреева С.В., Акуленко Н.М. Состояние органов и тканей при свинцовой интоксикации в эксперименте на белых крысах. // *Морфология некоторых органов и тканей человека и млекопитающих.* Труды Крымского мед. института. - 198,6. - Т. 109. -с. 174-179.
113. Попова В.А., Прядко Л.И., Кожин А.А. Тиреоидная патология у населения, проживающего в районах с высокой техногенной нагрузкой // *Мед. труда и промышленная экология.* - 1999. - №10. - с. 4-8.

114. Зингер В.С., Стрелюхина Н.А., Зингер Н.М. Влияние свинца и полиметаллических соединений на печень // Гигиен. вопр. пр-ва цвет. мет. в Казахстане. – Алма-Ата, 1987. – с.181-185.
115. Widmer H.R., Butikofer E.E., Schlumpf M., Lichlensteiger W. Pre-and postnatal lead exposure affects the serotonergic system in the immature rat brain. // Experientia - 1991.- 47, N 5.- p.463-466.
116. Travis J. Glia: The Brain's other cells // American Association for the advancement of Science – 1999 – vol. 266, #11-p. 970-972.
117. 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. -48, N1. - p. 78-81.
118. Стрелюхина Н.А. Морфологические изменения двигательного анализатора при экспериментальной свинцовой интоксикации: Авто-реф. дисс. канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1973. - 24 с.
119. Baker E.L., White R.F., Pothier L. 1. et al. Occupational lead neurotoxicity: Improvement in behavioural effects after reduction of exposure // Brit. J. industr. Med.- 1985.-Vol.42, N8.-P.507-516.
120. Dotrauer H. Bleiexposition und psychische Leistungen Ein Diskussionsbeitrag zu Dosis - Wirkungsbeziehungen nach Kurzer Expositions-dauer // Z.gesamte Hyg. und Grenzgeb. - 1990. - Bd.36, N5. - S.271-273.
121. Donald J.M., Cutler M.G., Moore M.R., Bradly 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. - Vol.25, N 2.- P.151-160.
122. Дмитриева Н.В., Макарова В.Г., Чернов И.П. Особенности патологии у детей из экологически неблагоприятных регионов // Рос. мед. биологический вестник. - 1996. - №1-2, - с. 60-65.
123. Грацианская Л. Розенцвит Г. Э. Клиника профессиональных нейротоксикозов. - М., 1961.

124. Дрогичина Э. Л. Профессиональные болезни нервной системы. - М., 1968.
125. 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.
126. Анартаева М.У. Влияние свиного производства на здоровье женщин и их потомство. Диссертация... канд. мед. наук : 14.00.01 Шымкент: Респ. НИИ охран. здор. матери и ребенка, 1999, 110 с.
127. Мирончик Л.М. Некоторые нарушения липидного и белкового обмена как показатели возможного атерогенного действия свинца. // Медицинский журнал Узбекистана. - №1 - с. 42-47.
128. Чарьев О.Г., Красовский Г.Н., Ламентова Т.Г. К вопросу об атерогенном действии свинца. //Гигиена и санитария. - 1979. - №2 .с. 12.
129. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца //Гигиена труда и проф. заболеваний, № 6, изд. Медицина, М., - с.25-27.
130. Юсупова Н.Я., Быковская А.Е. Особенности клиники, динамики клинических проявлений и отдалённых последствий свинцовой интоксикации. // Здравоохранение Киргизии. - 1986. - №1. - с. 48-53.
131. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца (обзор литературы) // Гиг. труда и проф. заболевания. - 1991. - № 6. - С.25-27.
132. Goyer R. // Med. Clin. # Amer. – 1990-vol.74-#2-p. 377-389.
133. Baker E. L., White R. F., Pothier L. I. et al. Occupational lead neurotoxicity: Improvement in behavioural effects after reduction of exposure // Brit. J. industr. Med. - 1985. - Vol. 42, № 8. - P. 507-516.
134. Alfano D. P., Petit T. L. Postnatal lead exposure and the cholinergic system // Physiol, and Behav. - 1985. - Vol. 34, № 3. - P. 449-455.
135. Massaro T.F. Chronic lead exposure and latent learning performance in the young adult rat // Toxicologist. – 1986. – Vol. 6, №1. – P. 101.

136. Березина О.В. , гоев А.А. Оценка токсичности некоторых тяжелых металлов методом поведенческой токсикологии // Гиг. и санитария. – 1982. - №1. – С. 42-46.
137. Бородкина Ю.С., Крауз В.А. Фармокология краткосрочной памяти. М.: Медицина, 1978. – 232 с.
138. Воронин Л.Г. Высшая нервная деятельность человека и животных. – М.: Наука, 1990. – 256 с.
139. Орловская Д.Д., Уранова Н.А., Киктенко А.И., Кочетов И.А. Пластичность синапсов и глио-синаптические соотношения гиппокампа крыс при связанной с возрастом дисфункции памяти // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1995. – Т.95, №1.- С. 33-42.
140. Nadel L. The hippocampus and space revisited // Hippocampus. – 1991. – Vol. 1, №3. – P. 221-229
141. Виноградова О. С. Гиппокамп и память. - М.: Наука, 1975. - 333 с.
142. Дмитриева Н.И., Семенова Т.П., Утешев В.К. Размеры гиппокампа, память и обучение в онтогенезе у крыс. // Журн. Эвол. Биохимии и физиологии. – 1986. - Т.12, 32. – С.250-255.
143. Glick S.D. , Mittag T.W., Green J.P. Central cholinergic correlated of impaired learning // Neuropharmacol. – 1973. – Vol. 12, №4. – P. 291-294.
144. Collins M. F., Hrdina P. D., Whittle E., Singhal R. L. Lead in blood and brain regions of rat chronically exposed to low doses of the metal. // Toxicol, and Appl. Pharmacol. - 1982. - Vol. 65, № 2. - P. 314-322.
145. Booze R. M., Mactutus C. F. Developmental exposure to organic lead causes permaneunt hippocampal damage in Fischer-344 rats // Experientia - 1990. - Vol. 46, № 3. - P. 292-297.
146. Ogilve D.M., Martin/ A/H/ Aggression and open-field activity of lead-exposed mice / Arch. Environ. Contam. and Toxicol. – 1982. – Vol. 11, №2. – P. 249-252.
147. Alfano D. P., Petit T. L. Postnatal lead exposure and the cholinergic system // Physiol, and Behar. - 1985. - Vol. 34, № 3. - P. 449-455.

148. Cookman G. R., King W., Regan C. M. Chronic low-level lead exposure impairs embryonic to adult conversion of the neural cell adhesion molecule // J. Neurochem. - 1987. - Vol. 49, № 2. - P. 399-403.
149. Feldman R.G. Central and peripheral nervous system effects of metals. A survey // Acta neurol. Scand. – 1982. – Vol. 66 , №92. – P. 143-166.
150. Kiraly E., Jones D.G. Dendritic spine changes in rat hippocampal pyramidal cells after postnatal lead treatment // Exp. Neurol. – 1982. – Vol. 77, №1 .- P. 236-239.
151. Stoltenburg-Difinder G. Morphological and physiological changes in hippocampus of chronically lead-exposed rats // Clin. Neuropathol. – 1992. – Vol. 11, №4.- P.175.
152. Ударцева Т.П. Механизмы адаптации к совместному воздействию свинца и ограничения движений. Алматы, 2001. – 226 с.
153. Фролова О.Т. Медико-социальные аспекты проблемы репродуктивного здоровья женщин // Вести. Рос. Акад. мед. наук. – 1997. - №2. – С. 7-9.
154. 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 научи практической конференции. - Самара, -1995. - с. 78-79.
155. Саночкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. - М, Медицина, 1979.-230 с.
156. Алексеев С.В., Усенко В.Р. // Гигиена труда. -1988. - 279 с.
157. Золотов ПА, Хмелевская ГА., Хван НА. Изменение генеративной функции организма животных в эксперименте при хронической ингаляционной затравке пылью неорганических свинецсодержащих веществ /Токсикология новых химических веществ и гигиена труда при их производстве и применении// Сб, научн. тр. Ростовского гос. мед. институт _ -Ростов-на-Дону -1974. Под редакцией проф. Золотова П.А.-С. 99-111

158. Valentino M., Coppa G , Ruschioni A. Gravidanza in un'operaia esposta al piombo.// Med. Lavoro.-1984.-75.-N 4. - P. 296-299.
159. Manton W.I. Total contribution of airborne lead to blood lead. Brit. J. industr. Med.- 1985. -42. -N 3. - P. 168-172.
160. Emhart 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.1 1. - N2. - P. 161-170.
161. Толчинская Н.С. Детородная функция у работниц свинцовоплавильного завода г. Чимкента. // Сб научн. работ КазНИИ охраны материнства и детства. Вып.4. - 1968. - С. 270-271.
162. Гресс Л.Н. Генеративная функция у женщин свинцовоцинкового производства // II съезд акушеров-гинекологов Каз.ССР. - Алма-Ата.-1977. - С. 165-166.
163. Толчинская Н.С. Менструальная, детородная функция гинекологическая заболеваемость у работниц некоторых предприятий свинцовой промышленности. Автореф. дис. канд. мед. Наук. - Ленинград, 1968. - 10 с.
164. Man E.B., Brown J.F., Serunion S.A. Maternal hypothyroxinemia psycho neurological deficits of pregnancy // Ann. Clin. Lab. Sci. - 1991. -V.21. - N4.-P.27-239.
165. 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.
166. Tabacova S., Balabaeva L. Environmental pollutants in relation to complications of pregnancy. // Environ. Health. Persp. - 1993. - V.101. - Suppl.2. - P.27-32.
167. Чайка В.К., Акимова П.К. Состояние здоровья и заболеваемости у женщин, занятых в химической промышленности. // Донецкий мед.институт. - Донецк, 1989. - С.И. (Деп. в НПО «Союзмединформ 19.10.89. №18656 Рус.).
168. Носова Л.И. О тератогенном эффекте ацетата свинца // Труды Крымского мед. института. - 1983. - Т. 101. - С. 258-259.

169. Danielsson B.R., Dencker L., Lingren A. Transplacental movement of inorganic lead in early and late gestation in the mouse. // Arch-Toxicol. -1983. - V.54. - No2. - P.97-107.
170. Баранов А.А., Цыплякова Л.Д. Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка // Педиатрия. - 1991,- №2.- С. 5.
171. Фридлянд И.Г. Гигиена женского труда. -1995. - 208 с.
172. Аманджолова Р.С. Гигиена женщины на производстве. – Алма-Ата. Казахстан, -1975.- 81 с.
173. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. - М, Медицина, 1979.-230 с.
174. Araki Set et al. High medical consultation rats of lead worked after industrial dispute over lead effects // Int. Arch. occup. environm. Hith. – 1982. – vol. 49, #314. – p. 241-250.
175. Носова Л.И. О тератогенном эффекте ацегата свинца. Труды Крымского мед. института. -1983.-Т. 101. - С. 258-259.
176. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца. Обзор литературы (статья из США). // Гигиена труда и профессиональные заболевания. -1991.- №6. -С. 25-27.
177. Динерман А. А. с соавторами. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. - М., - 1980.
178. Вельтщев Ю.Е. // Рос. вести нериналогии и педиатрии, -1966. №2.-С. 5-12.
179. Саноцкий И.С. // Охрана репродуктивного здоровья населения. Материалы второй Национальной Ассамблеи. - М., 1997. - С. 285-288.
180. Danielsson B.R., Dencker L., Lingren A. Transplacental movement of inorganic lead in early and late gestation in the mouse. // Arch-Toxicol – 1983.
181. Needleman H.L., Gunnoe C., Ixrviton A., Reed R., Peresie H., Maher C., et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. New Engi J Med 1979; 300: 689-695.

182. Dietrich K.N., Berger O.G., Succop P.A., Hammond P.B., Bomschein R.L. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1993a; 15: 37-44.
183. Давыдов С.И. Тяжелые металлы. М., 1990. - 320 с.
184. Тарабаева Г.И. Действие свинца на организм и лечебно-профилактические мероприятия. АНКаз.ССР.- Алма-Ата, 1961. - 20 с.
185. Толчинская Н.С. Детородная функция у работниц свинцовоплавильного завода г. Чимкента. // Сб научи, работ КазНИИ охраны материнства и детства. - Вып.4 - 1968. - С. 270-271.
186. Таллинская Н.С. Менструальная, детородная функция гинекологическая заболеваемость у работниц некоторых предприятий свинцовой промышленности; Автореф. дис. канд. мед. наук. - Ленинград, 1968.-10 с.
187. Смоляр В.И. // Гипо- и пиюремикроэлементозы. - Киев, 1987. - С. 92-108.
188. Welch Laurie. Reproductive hazards associated with exposures at work //Abstr. Pap. 194 th ACS. Nat- Meet (Amer. Chem. Soc.) New Orleans. -1987.-V.4.-P.251
189. Singh C., Sexena O.K., Murthy RC et al. Embryo-fetal development influenced by lead exposure in iron-deficient rats, // Hum. and ExpP. Toxicol. -1993.12.-Nl.-p. 25-28.308.
190. Бияшева З.Г., Суркова О.А., Датхабаева Г.К. Молекулярные механизмы токсического действия свинца на центральную нервную систему // Здоровье и болезнь, Алматы, 2005, №7(44), с.39-49.
191. Hallen Ira Palminger, Jorbem Lars, Oskarson Agnela. Placental and lactational transfer of lead in rats: A study on the lactational process and effects on offspring. // Arch. Toxicol.- 1995,- 69.- N 9 - p.596-602.
192. Sahay H.B., Mehrotra R., Sachdeva U., Bonerii A.K. Intracranial pressuravolumne response in dog subjected to repeated infusion test: An experimental study. //Neurol. .Res.- 1990.- 12.- N 3.- p.176-180.

193. Фан Юань Чэнь, Лю Юу Цун, Цань Хуань Хуэй. Содержание свинца и кадмия в крови взрослых людей г.Чан Ша. КНР. // Гигиена и санитария. -1996. - №2.-с. 12.
194. Фоменко В.И., Глушенко В.Л., Катосова Л.Д. и др. К вопросу о мутагенном и гонадотропном действии свинца // Гигиена труда профессиональные заболевания.-1982.- №10.- С. 38-41.
195. Тарабаева Г.И. Действие свинца на мужские и женские половые железы (в эксперименте) // Тр. Казахск. ин-та краевой пататологии. - Адма-Ата, 1970,-т. 8.-С. 101-117.
196. Бэліцка Е.М. Влияние тяжелых металлов на течение беременных// Врачебное дело.-1997.- №6,- С.43-45.
197. Chandra S.V., Murthy R.C., Saxena D.K., Lai D. Effects of pre-and postnatal combined exposure Pb and mn on brain development in rats // Industry. Hits.-1983. - V21. -N41. - P. 273-279.
198. 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.
199. 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.
200. Мамашева Л.Л., Ермошенко Б.Г., Монастырский О.А. Влияние экологических факторов на беременность // Вести Рос. ассоц. ак. - гинек.. - 1996. №2.-С. 38-41.
201. Жаркинов Е.Ж., Тоганов Ж.С., Окшина Л.Н., Букунова А.Ш. Состояние фетоплацентарного комплекса как критерий оценки уровня загрязнения окружающей среды // Гигиена, эпидемиология и иммунология. - Алматы. - 2000. - №3-4. - с. 54-60.
202. Ботагариев Г.А., Иванов Г.Д., Тыныбаев Б.Г. и др О состоянии здоровья детей Атырауской и Мангыстауской областей, неблагополучных в

- экологическом соотношении // *Здравоохранение Казахстана.* – 1995. - №12. – с.21-23.
203. *Педиатрия и детская хирургия Казахстана.* - №1. – 2000.
204. Bernal Lee J-H., Cribbs L.L., Peter-Reyes E. Full reversal of Pb⁺⁺ lock of L-type Ca⁺⁺ channels requires treatment antidotes// *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics.* – 1997. – V. 282. - P. 172-180.
205. Goldstein G. W., Ar D. Lead activates calmodulin sensitive processes//*Life Sci.* – 1983.– V. 33. - P. 1001-1006.
206. Игнатова М.С., Дегтярева Э.М. Современное представление об экпатологии почек // *Материнство и детство.* 1992. - №12. – с.39-42.
207. Игнатова М.С. // *Диагностика соматических заболеваний у детей (педиатрический семинар).* // Под ред. С.И. Игнатова, М.С. Игнатовой. - М., 1994.
208. Длин В.В., Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // *Российский медицинский журнал.* – 1997. – 6. – с.48-50.
209. Мамынова Т.Ж. Изучения состояния здоровья детей от трех до шести лет, проживающих в районах с повышенным содержанием Рв в окружающей среде: Дис. к.м.н. 14.00.09 Шымкент: Каз. – тур. ун-т им. Х.А.Ясави, 2003, 105 с.
210. Черняева Т.К. Гигиеническая оценка накопления тяжелых металлов в организме детей 7-10 лет крупного промышленного города: Дис... к.м.н. (Нижегородская гос. мед. академ.) – 1995. – 181 с.
211. Саноцкий И.С. // *Охрана репродуктивного здоровья населения. Материалы второй Национальной Ассамблеи.* – М., - 1993. – С.29-39.
212. Красовский Г.Н., Чарый О.Г. Определение мутагенности свинца в связи с установлением его безопасных уровней в воде // *Гигиена и санитария.* – 1984. - №3. – с.15.
213. Раманаскайте М.Б. и др. Неврологические расстройства у детей при

- хроническом отравлении солями тяжелых металлов // Педиатрия. – 1994. – с.91.
214. Needleman H.L., Gunnoe C., Leviton A., Reed R., Peresie H., Maher C., et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *New Eng J Med* 1979; 300: 689-695.
215. Dietrich K.N., Berger O.G., Succop P.A., Hammond P.B., Bomschein R.L. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1993a; 15: 37-44.
216. Tong H.W., Yan H.L., Hu X.H., Liang Y.X., Shen X.Y. Lead cytotoxicity in primary cultured rat astrocytes and Schwann cells. *J Appi Toxicol* 1996; 16:187-196.
217. Winneke G., Kramer U. Neurobehavioral aspects of lead neurotoxicity in children. [Review]. *Cent Eur J Public Health* 1997; 5: 65-69.
218. Wasserman G.A., Liu X., Popovac D., Factor-Litvak P., Kline J., Wateraux C., et al. The Yugoslavia Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicol Teratol* 2000b; 22: 811-818.
219. Faust D., Brown J. Moderately elevated blood lead levels: effects on neuropsychologic functioning in children. *Pediatrics* 1987; 80: 623-629.
220. White R.F., Diamond R., Proctor S., Morey C., Hu H. Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood. *Br J Ind Med* 1993; 50: 613-622.
221. Stokes L., Letz R., Gerr F., Kolczak M., McNeil F.E., Chettle D.R., et al. Neurotoxicity in young adults 20 years after childhood exposure to lead: the Bunker Hill experience. *Occup Environ Med* 1998; 55: 507-516.
222. Adams R.D., Victor M. Principles of neurology, 5th ed. New York McGraw-Hill; 153-160.

223. Needleman H.L., Riess J.A., Tobin M.J., Biesecker G.E., Greenhouse J.B. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996; 275: 363-369.
224. Dietrich K.M., Ris M.D., Succop P.A., Berger O.G., Bomschein R.L. Early exposure to lead and juvenile delinquency. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 511-518.
225. Sciarillo W.G., Alexander G., Farrell K.P. Lead exposure and child behavior. *Am J Public Health* 1992; 82: 1356-1360.
226. Mendelsohn A.L., Dreyer B.P., Fierman A.H., Rosen C.M., Legano L.A., Kruger H.A., et al. Low-level lead exposure and behavior in early childhood. *Pediatrics* 1998; 101: E 10.
227. Brody D.J., Pirkle J.L., Kramer R.A., Flegal K.M., Matte T.D., Gunter E.W., et al. Blood levels in the U.S. population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III. 1988 to 1991). *JAMA* 1994; 272: 277-283.
228. Anderson A.C., Puschel S.M., Linakis J.G. Pathophysiology of lead poisoning. In: Puschel S.M., Linakis J.G., Anderson A.C., editors. . Lead poisoning in children. Baltimore (MD): P.H. Brookes; 1996. p. 75-96.
229. Schneider J.S., Lee M.H., Anderson D.W., Zuck L., Lidsky T.I. Enriched environment during development is protective against lead-induced neurotoxicity. *Brain Res* 2001; 896: 48-55.
230. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493-495.
231. Puschel S.M., Linakis J.G., Anderson A.C. Lead poisoning: a historical perspective. In: Puschel S.M., Linakis J.G., Anderson A.C., editors. Lead poisoning in childhood. Baltimore (MD): P.H. Brookes; 1996. p. 1-13.
232. Ferguson C., Kern M., Audesirk G. Nanomolar concentrations of inorganic lead increase Ca efflux and decrease intracellular free Ca²⁺ ion concentrations in cultured rat hippocampal neurons by a calmodulin-dependent mechanism. *Neurotoxicology* 2000; 21: 365-378.

233. Bressler J., Kim K.A., Chakraborti T., Goldstein G. Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. [Review]. *Neurochem. Res.* 1999; 24: 595-600.
234. Cory-Slechta D.A. Relationships between lead-induced learning impairments and changes of olopaninergic, choelgic and glutamayergic neurotransmitter system functions // *Annual review of Pharmacol. Toxicol.* – 1995 –v. 35- p. 391-415.
235. Rice D.C. Behavioral effects of lead: Commonalities between experimental and epidemeologic data//*Environ. Health Perspectives.* – 1996. – V. 104. – P. 337–351.
236. Zaizer A. E., Miletic V. Prenatal and postnatal chronic exposure to low levels of inorganic lead attenuates long-term potentiation in the adult rat hippocampus in vivo//*Neuroscience Lett.* — 1997. - V. 239. - P. 128-130.
237. Bliss T.V.P., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus//*Nature.* — 1993. — V. 361. — P. 31—39
238. Bebe F.N., Panemangalore M. Modulation of tissue trace metal concentrations in weanling rats fed different levels of zinc and exposed to oral lead and cadmium//*Nutrition Res.* — 1996. - V. 16. - P. 1369-1380.
239. Bernal Lee J-H., Cribbs L.L., Peter-Reyes E. Full reversal of Pb⁺⁺ lock of L-type Ca⁺⁺ channels requires treatment antidotes// *Pharmacol. Exp. Therapeutics.* — 1997. — V. 282. - P. 172-180.
240. Goldstein G. W., Ar D. Lead activates calmodulin sensitive processes//*Life Sci.* — 1983. — V. 33. - P. 1001-1006.
241. Kern M., Audesirk G. Inorganic lead may inhibit neurite development in cultured rat hippocampal neurons through hyperphosphorilation//*Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1995. — V. 134. - P. 11-123.
242. H. Cho Y.H., Giese K.P., Tanila H., Silva A.J., Eichenbaum H. Abnormal hippocampal spatial represetations in alphaCaMKIIT286A and CREBalphaDelta-mice//*Science.* — 1998. — V. 279.N— P. 867-869.
243. Bressler J., Kyung-ha Kim, Chakraborti T., Goldstein G. Molecular mechanisms of lead neurotoxicity//*Neurochem. Res.* — 1999. — V. 24, N 4. — P. 595—600.

244. Long G.J., Rosen J.F., Schanne F.A. Lead activation of protein kinase C from rat brain. Determination of free calcium, lead, and zinc by ¹⁹F NMR//J. Biol Chem. — 1994. — V. 268. - P. 834-837.
245. Tornsig J.L., Suszkiw J.B. Multisite interactions between Pb²⁺ and protein kinase C and its role in norepinephrine release from bovine adrenal chromaffin cells//J. Neurochem. — 1995. - V. 64. - P. 2667-2673.
246. Sheng M., Greenberg M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system//Neuron. — 1990. — V. 4. — P. 477—485.
247. Mameli O., Caria M.A., Melis F., Solinas A., Tavern C., [bba A., Tocco M., Flore C.
248. Sanna Randaccio F. Neurotoxic effect of lead at low concentrations//Brain Research Bulletin. — 2001. - V. 55, N 2. - P. 269-275.
249. Markovac J., Goldstein G. W. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C//Nature. - 1988. - V. 334. - P. 71-73.
250. Goldberg M.E. Hudspeth. The vestibular system//Principles of Neural Science. — Fourth edition/ E. Kandel, J.H. Schwartz, T.N. Jessell (Eds). - McGraw Hill. - 2000. - P. 801-815.
251. Soong W.T., Chao K.Y., Lang C.S., Wang J.D. Long-term effect of increased lead absorption on intelligence of children//Arch. Envir. Health. — 1999. — V. 54. — P. 297—301.
252. Vileda-Hernandez J., Barroso-Moguel R., Mendez-Armenta M., Nava-Ruiz C., Huerta-Romero R., Rios C. Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate//Brain. Res. Buli. — 2001. — V. 55, N 2. — P. 247—251.
253. Chlou D.W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system // Neuron. — 1988. — V. 1. — P. 623-634.

254. Wyllie A.H. Cell death: a new classification separating apoptosis from necrosis//Brown I.D., Lockshin R.A. (Eds). Cell Death in Biology and Pathology. Chapman and Hall. — N. Y 1981. - P. 3-34.
255. Oltvai Z., Milliman C., Korsmeyer S.J. Bcl-2 heterodimerises in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death // Cell. - 1993.- V.74.-P. 609-619.
256. Hockenbery D.M., Milliman C., Schreiber R.D., Korsmeyer S.J..Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death // Nature. - 1990. - V.384. - P. 334-336.
257. Oberto A., Marks N, Evans H.L, Guidotti A.. Lead promotes apoptosis in newborn rat cerebella neurons: pathological implications // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1996. - V.279. - P. 435-442.
258. Fox D.A., He L., Roblenz A.N, Medrano C. J, Blocker Y.S, Srivastava D.. Lead induced alteration in retinal cGMP phosphodiesterase trigger calcium overload, mitochondrial dysfunction and photoreceptor apoptosis // Toxicol. Lett. - 1998. - V.102. - P. 359-361.
259. He L., Roblenz A.N, Medrano C.J., Fox D.A.. Lead and calcium produce rod photoreceptor cell apoptosis by opening the mitochondrial permeability transition pore // J. Biol. Chem. - 2000. - V.275. - P. 12175-12184.
260. Sharifl A.M. Sh. Baniyasi, M. Jordani, F. Rahimi, M. Bakhshayesh. Investigation of acute lead poisoning on apoptosis in rat hippocampus in vivo // Neurosci. Letters. - 2002. - V.329. - P. 45-48.
261. Verkeli K., M.J. McCarty, A. Watson, J. Whitfield, A.L. Rubin, J. Ham. Bax promotes neuronal cell death and is down regulated during the development of the nervous system // Development. - 1997. - V.124. - P. 1239-1249.
262. Lockitch G. Perspectives on Lead toxicity//Clin. Biochemistry. — 1993. — V. 26. — P. 371-381.
263. Hinkle P.M., P.A. Kinsella, K.C. Osterhoun. Cadmium uptake and toxicity via voltage-sensitive calcium channels // J. Chem. - V.262. - P.16333- 16337.

264. 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.
265. Lasley S.M. Regulation of dopaminergic activity, but not tyrosine hydroxylase, is diminished after chronic inorganic lead exposure // *Neurotoxicology.* — 1992. — V. 13. — P. 625-635.
266. Елеубаев А.А., Крикавцов В.Т. Рекомендации по кормлению лабораторных животных. Алматы, 2002. — 10с.
267. Доклады III Междунар. научно-практич. конф. «Тяжелые металлы, радионуклиды и элементы-биофилы в окружающей среде». Семипалатинск, 2004. — Т.2. - 698с.
268. Глобальная стратегия ВОЗ по здоровью и окружающей среде. М, 1993. — 80с.
269. Роуз С. Устройство памяти. Механизмы и модели. М., Мир. — 1996.
270. Morris R.G.M. Development of a waters-maze procedure for testing spatial learning in the rat // *J. Neurosci. Methods* — 1994, - v.1. — p. 47-60.
271. Soong W.T. , Chao K.Y., Lang C.S., Wang J.D. Long-term effect of increased lead absorption on intelligence of children // *Arch.Envir.Health.*-1999.-v.54.-P297-301.
272. Динерман А.А., Рождественская Н.А., Храмова С.Н. Накопление свинца в плаценте и эмбрионе при его введении беременным самкам // *Свинец в окружающей среде* // под.ред. акад. Сидоренко Г.Н. и Золотова П.А. М., 1978. — С.63.
273. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М., Медицина. — 1997. -352с.
274. Методика выполнения измерений массовой доли кадмия, кобальта, никеля, свинца и цинка в пробах пищевого сырья и пищевых продуктов после автоклавного разложения методом плазменной атомно-абсорбционной спектроскопии. М., Медикоинженерный центр «Аквита». — 1995. - 20с.

275. Антипова Л.В., Глотова И.А., Рогов И.А. Методы исследования мяса и мясных продуктов. М., Колос. – 2001.- 376 с.
276. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова М.С. // Микроэлементозы человека. Сборник статей. М. 1991. – С.385-393.
277. Рыжавский Б.Л. и др. Влияние введения свинца беременным крысам на головной мозг их потомства // Бюл. Эксперим. Биологии и медицины. М.,2001. – т.129. - №1.- С.28-30.
278. Геодакян В.А. Ассиметризация организмов, мозга и тела // Актуальные вопросы межполушарной ассиметрии. Докл. II Всероссийской науч.конф. М.,2003, С.84.
279. Clarkson T.W. Metal toxicity in the central nervous system // Environ. Health Perspect. -1988. –vol.75.-P.59-61.

Люблю **книги**
ljubljuknigi.ru



yes
i want morebooks!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн - в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов!
Мы используем экологически безопасную технологию "Печать-на-Заказ".

Покупайте Ваши книги на
www.ljubljuknigi.ru

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.get-morebooks.com

OmniScriptum Marketing DEU GmbH
Heinrich-Böcking-Str. 6-8
D - 66121 Saarbrücken
Telefax: +49 681 93 81 567-9

info@omniscrptum.de
www.omniscrptum.de

OMNIScriptum



