

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Головка Людмила Леонтіївна

УДК 615.916-085.246.2/272.4]-092.9

**СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВИ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ СОЛЕЙ
СВИНЦЮ, КАДМІЮ ТА НІТРИТІВ
І КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТАЛОКОМПЛЕКСУ ТА
ЕНТЕРОСОРБЕНТУ “ФІБРОСИЛ”**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Тернопіль – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Гонський Ярослав Іванович,
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медичної хімії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медицини катастроф і військової медицини;

доктор медичних наук, професор **Заморський Ігор Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології.

Провідна установа: Одеський державний медичний університет МОЗ України, кафедра загальної і клінічної патологічної фізіології.

Захист відбудеться 14 червня 2005 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1)

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 10)

Автореферат розісланий 12 травня 2005 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

Загальна характеристика роботи

Актуальність теми. В умовах прогресування техногенного забруднення довкілля одним із пріоритетних напрямків токсикології та медицини залишається вивчення особливостей і механізмів комбінованої дії найбільш поширених поллютантів – факторів ризику екологічнозалежних мультифакторних хвороб (Трахтенберг Л.М., 1998; Сердюк А.М., 1998). Серед основних забруднювачів навколишнього середовища – важкі метали та азотовмісні речовини, причому найчастіше зустрічаються комбінації декількох патогенних чинників (Коршун М.М., Колесова Н.А., Веремій М.І., 2001).

У сучасній літературі достатньо широко висвітлені особливості, характер та механізм взаємодії вказаних вище речовин за одномоментного та послідовного надходження в організм (Дейнека С.Є., 2000; Грищенко С.В., 2004, Goyer R.A., 1997). Однак майже відсутні відомості про сумісну дію складних багатокомпонентних комбінацій зазначених ксенобіотиків. Труднощі такого прогнозування пов'язані з рядом причин, в тому числі особливостями біотрансформації екзогенних хімічних речовин в організмі та неоднозначною роллю в цих процесах мікросомальних монооксигеназ, навіть коли відомі молекулярні механізми токсичності окремих хімічних речовин (Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А., 1996).

Важкі метали належать до основної групи забруднювачів біосфери і створюють значний ризик для здоров'я людей. З усіх металів періодичної системи хімічних елементів кадмій визнаний як один з найшкідливіших (Божанова Т.П., 1995; Гончарук Є.Г., 1995; Штабський Б.М., 1999; Gill K., Sandrir R., Sharma G. et al., 1990). При його потраплянні в організм тварин і людини відбувається активація процесів ліпопероксидації, що призводить до посиленого витрачання антиоксидантів у відповідь на утворення вільних радикалів. Важливим є те, що солі кадмію належать до класу “тілових отрут”, які блокують сульфгідрильні групи білків, у тому числі ферментів-антиоксидантів, пригнічуючи їх активність. Крім цього, солі кадмію можуть пригнічувати також амінні групи білків (Литвинов Н.Н. 1991).

Не менш небезпечним з огляду на токсичну дію на організм, є свинець (Митрохин А.М., Жигачова Н.В., Чаморовская Л.Т., Буров Ю.В., 1992; Білецька Е.М., 1998), який широко розповсюджений у хімічній, автомобільній промисловості та побуті. Він також є “тіловою отрутою”, однак органи-мішені в нього дещо інші – нервова система, кров, кровотворні органи.

У літературі є значна кількість досліджень, що стосуються механізмів токсичної дії солей кадмію та свинцю. Однак робіт, в яких було б досліджено комбіновану дію цих двох токсикантів, є небагато, хоча такі поєднання бувають досить часто.

Натрію нітрит – класичний метгемоглобіноутворювач, за його дії на організм розвивається гемічна гіпоксія. Згідно з даними (Гоженко А.І., Котюжинська С.Г., Котюжинський А.Л., 2000;

Горішна О.В., 2001) натрію нітрит в контактi з оксигемоглобіном приводить до утворення радикалів, які є активними реагентами, що пошкоджують біологічні системи, мають виражену цитотоксичну дію і активують процеси вільнорадикального окиснення. Досліджень про комбіновану дію солей кадмію, свинцю та нітритів у доступній літературі ми не зустрічали.

Зважаючи на поширеність перерахованих вище ксенобіотиків та їх вплив на організм значної кількості людей, актуальним є питання корекції порушень метаболічних процесів, які вони викликають. У літературі є окремі повідомлення про лікування отруєнь солями важких металів та нітритами (Кішко Т.О., Дмитренко М.П., 2002; Гонський Я.І., Гранківська С.С., 2002), проте застосування металокомплексу гістидинату міді в поєднанні з ентеросорбентом "Фібросил" за умов даної патології не вивчалось.

Наявні в літературі дані не розкривають патогенетичної суті комбінованої дії солей кадмію, свинцю і натрію нітриту на вираження інтоксикаційного синдрому та стан захисних систем організму. Не вироблено підходів до корекції порушень метаболічних процесів, які виникають за комбінованої дії солей важких металів та нітритів. Це визначає актуальність проведених нами експериментальних досліджень та вказує на доцільність пошуку нових способів корекції викликаних патологічних змін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планової наукової міжкафедральної теми "Порушення метаболічних процесів в організмі тварин, уражених солями кадмію, отрутою блідої поганки та некрозогенними ксенобіотиками, і способи їх детоксикації" кафедр медичної хімії та загальної гігієни і екології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (№ держреєстрації 0101U001311), при виконанні якої автором проведено дослідження токсичного ураження організму тварин солями кадмію, свинцю та натрію нітритом і вивчено ефективність застосування гістидинату міді та ентеросорбенту "Фібросил" з метою корекції виявлених порушень, що викладено в матеріалах дисертації. Тема дисертації затверджена ПК "Патологічна фізіологія та імунологія" (протокол № 35 від 2 червня 2004 р.)/

Мета дослідження – встановити патогенетичні особливості комбінованого токсичного ураження хлоридами кадмію і свинцю, натрію нітритом та обґрунтувати доцільність застосування гістидинату міді у поєднанні з ентеросорбентом "Фібросил" для корекції виявлених порушень.

Завдання дослідження:

1. Дослідити в динаміці стан антиоксидантної та детоксикаційної систем організму щурів після окремого введення солей кадмію і свинцю.
2. Дати оцінку впливу солей кадмію і свинцю на стан мембранних структур та вираження синдрому ендогенної інтоксикації.

3. З'ясувати механізми комбінованої дії солей кадмію та свинцю на стан антиоксидантної, детоксикаційної систем, рівень функціональної активності мембранозалежних ферментів, вираження синдрому ендогенної інтоксикації та дослідити динаміку цих змін.

4. Дати оцінку впливу комбінації солей кадмію, свинцю та натрію нітриту на стан захисних систем організму і встановити ланки, які найбільш чутливі до їх дії.

5. Дослідити вплив металокомплексу гістидинату міді на стан захисних систем організму та активність мембранозалежних ферментів за токсичного ураження солями кадмію, свинцю і натрію нітритом.

6. Обґрунтувати доцільність використання комбінації гістидинату міді й ентеросорбента "Фібросил" з метою корекції порушень захисних систем організму та функції клітинних мембран у тварин з токсикозом, викликаним комбінованим введенням солей кадмію, свинцю та натрію нітриту.

Об'єкт дослідження – токсикоз, викликаний комбінованим введенням солей кадмію, свинцю і натрію нітриту.

Предмет дослідження – показники вираження токсичного синдрому, антиоксидантної та мітосомної систем, активність мембранозалежних ферментів у тварин, уражених солями кадмію, свинцю та натрію нітритом.

Методи дослідження – стан ферментної та неферментної ланок антиоксидантної системи досліджували за активністю глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, вмістом SH-груп, церулоплазміну, показники токсичного синдрому та детоксикаційної системи – за концентрацією молекул середньої маси, еритроцитарним індексом інтоксикації, N-деметилазною та п-гідроксилазною активністю мітосом, функціональний стан мембранних структур – за активністю аланін- і аспартатамінотрансфераз, кислої та лужної фосфатази.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше комплексно досліджено стан захисних систем організму за комбінованої дії солей кадмію, свинцю та натрію нітриту. Встановлено, що отруєння солями кадмію та свинцю на тлі нітритної інтоксикації викликає суттєве порушення антиоксидантної активності, мітосомального гідроксилювання, а також зміни показників ендогенної інтоксикації та стану мембранних структур. Доведено ефективність корекції порушень, викликаних комбінацією цих токсикантів, за допомогою гістидинату міді та ентеросорбенту "Фібросил". Показано, що введення гістидинату міді позитивно впливає на показники детоксикувальної системи та ендогенної інтоксикації як у крові, так і в печінці уражених тварин. Доведено більший нормалізуючий вплив комбінованої дії гістидинату міді та ентеросорбенту "Фібросил", застосованих з метою корекції порушень детоксикувальної системи та ендогенної інтоксикації.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень розширюють існуючі на сьогодні уявлення про механізм впливу досліджуваних поллютантів на стан детоксуючої системи та показники, що характеризують вираження токсичного синдрому, відкривають шляхи для вдосконалення методів детоксикації організму за допомогою металокомплексів та ентеросорбентів. Встановлена виражена антиоксидантна дія гістидинату міді вказує на доцільність його подальшого вивчення для можливого використання з метою корекції метаболічних порушень за патології, що супроводжується активацією вільнорадикальних процесів. Результати дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрах медичної хімії, фармакології, загальної гігієни і екології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, на кафедрах патологічної фізіології, біохімії з курсом біонеорганічної, фізикоїдної та біоорганічної хімії Івано-Франківської державної медичної академії, що підтверджено відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведені переважна більшість експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написана та оформлена дисертація. Ряд експериментів проведено за участю співробітників кафедри медичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, за що автор висловлює їм щире подяку. Формулювання завдань та інтерпретацію одержаних результатів здійснено разом із науковим керівником.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, а також у тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження оприлюднено на науково-практичній конференції “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Тернопіль, 2004), науково-практичній конференції “Сучасний стан і проблеми експериментальної та клінічної біохімії” (Тернопіль, 2004).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць (2 одноосібно), з яких 3 – у фахових наукових виданнях, 2 – у матеріалах конференцій.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 156 сторінках і складається із вступу, 6 розділів, висновків, списку використаної літератури (всього 234 найменування), додатків. Робота проілюстрована 30 таблицями та 16 рисунками. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та рисунки викладені на 30 сторінках.

Основний зміст роботи

Матеріали і методи дослідження. Для дослідження використали білих статевозрілих безпородних щурів-самців масою 150-180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. У

процесі роботи використано 126 тварин. Токсичне ураження щурів викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення за допомогою зонда розчину хлориду кадмію в дозі 6 мг/кг маси тіла, хлориду свинцю в дозі 6,5 мг/кг (1/15 LD₅₀) та натрію нітриту в дозі 70 мг/кг (1/3 LD₅₀). Піддослідних тварин поділили на 7 груп: I – інтактні; II – уражені хлоридом кадмію; III – уражені хлоридом свинцю; IV – уражені комбінацією хлоридів кадмію і свинцю; V – уражені комбінацією хлоридів кадмію і свинцю та натрію нітриту; VI – уражені комбінацією хлоридів кадмію, свинцю та нітриту натрію з корекцією гістидинатом міді; VII – уражені хлоридами кадмію, свинцю та натрію нітритом за умов корекції комбінацією гістидинату міді та ентеросорбентом "Фібросил".

Гістидинат міді за властивостями і дією подібний до церулоплазміну (ЦП), власне до складу активного центру останнього входить металокомплекс гістидину міді.

Фібросил – ентеросорбент, розроблений на кафедрі медичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського під керівництвом проф. Я.І. Гонського. Препарат затверджений МОЗ України як біологічноактивний харчовий додаток. Він містить природні харчові волокна, біоантиоксиданти, мікроелементи, вітаміни та високодисперсний аморфний порошок кремнезему.

Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом на першу, третю та п'яту доби від моменту інтоксикації. Для дослідження використовували цільну кров, плазму крові та тканину печінки.

З метою корекції викликаних порушень вводили гістидинат міді в дозі 0,98 мг/кг внутрішньошлунково щоденно протягом всього терміну експерименту (при цьому виходили з біотичної дози міді для білих щурів), а також гістидинат міді в комбінації з ентеросорбентом "Фібросил", який вводили з розрахунку 1 г/кг маси тіла тварин. Експерименти на щурах проводили відповідно до "Правил використання лабораторних експериментальних тварин" із дотриманням часу доби.

Показники детоксикаційної системи оцінювали за станом мікросомального окиснення. Визначали N-деметилазну та p-гідроксилазну активність (N-ДМА і p-ГА) у мікросомальній фракції гепатоцитів (Карузина И.И., Арчаков А.И., 1977). Антиоксидантну активність встановлювали за рівнями глутатіонпероксидази (ГПО) і глутатіонредуктази (ГР) (Кругликова Т.О., Штутман И.М., 1976), SH-груп у гомогенатах печінки (Елман, 1955) і ЦП у плазмі крові (Колб В.Т., Камишнікова В.С., 1982). Рівень енедогенної інтоксикації визначали за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІ) і концентрацією молекул середньої маси у крові (МСМ) (Оськина В.В., Чекалина К.И., Габриэлян Н.И., 1987). Крім цього, за активністю у крові аланін- і аспаратамінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) (Горячковский А.М., 1994), кислої і лужної фосфатази (КФ і ЛФ) (Горячковский А.М., 1994) визначали стан мембранних структур клітини.

Результати дослідження піддавали статистичному аналізу (Гублер Е.В., 1978). Достовірність отриманих результатів визначали, застосовуючи критерій Стьюдента. Зміни вважали достовірними при $P < 0,05$. Для розрахунків використовували програму Excel (Microsoft, США).

Основні результати дослідження. Результати проведених нами досліджень свідчать, що отруєння тварин шляхом одночасного введення хлоридів кадмію і свинцю викликало значно більші зміни активності ферментів глутатіонової системи, ніж за дії кожного з них окремо. На це вказує пригнічення активності ферментної та неферментної систем антиоксидантного захисту. Зокрема, активність ГПО та ГР в гомогенатах печінки протягом всього періоду дослідження перебувала на суттєво нижчому рівні, ніж у інтактних щурів та щурів, отруєних окремо хлоридами кадмію і свинцю. Порівняно з інтактними тваринами рівень ГПО за поєднаного введення досліджуваних токсикантів був нижчим на 30,2-40,7 % ($P < 0,001$), ГР – на 25,5-32,3 % ($P < 0,001$). Найбільше відхилення від норми спостерігалось на перший день після одночасного введення обох токсичних сполук. На п'ятий день експерименту активність ГПО і ГР гомогенатів печінки підвищувалася, проте не досягала рівня контролю. У цих експериментальних умовах величина ГПО продовжувала залишатися достовірно нижчою, ніж за окремого введення хлоридів кадмію і свинцю (відповідно на 18,0 і 19,2 %, $P < 0,001$).

Аналогічних змін зазнавали концентрації ЦП та SH-груп у крові. Так, на п'яту добу експерименту за одночасного введення досліджуваних речовин, вміст ЦП був нижчим від контролю на 42,2 % ($P < 0,001$), SH-груп – на 31,4 % ($P < 0,001$). Введення хлориду кадмію зумовило зниження досліджуваних речовин на п'яту добу експерименту порівняно з контролем відповідно на 16,1 % ($P < 0,01$) і 27,0 % ($P < 0,001$), хлориду свинцю – на 11,2 % ($P < 0,05$) і 25,1 % ($P < 0,001$).

Таким чином, одночасне введення солей кадмію і свинцю тваринам супроводжується підсиленням їх негативної дії на стан антиоксидантної системи організму. В основі цього може бути здатність токсикантів зв'язувати SH-групи глутатіону та білків ферментів.

Солі кадмію і свинцю також значною мірою пригнічують активність окиснювальних монооксигеназ ендоплазматичного ретикулула гепатоцитів (рис. 1). Варто відзначити, що деметилазна активність мікросом знижувалась, починаючи з першого і закінчуючи п'ятим днем експерименту ($P < 0,05$).

%

%

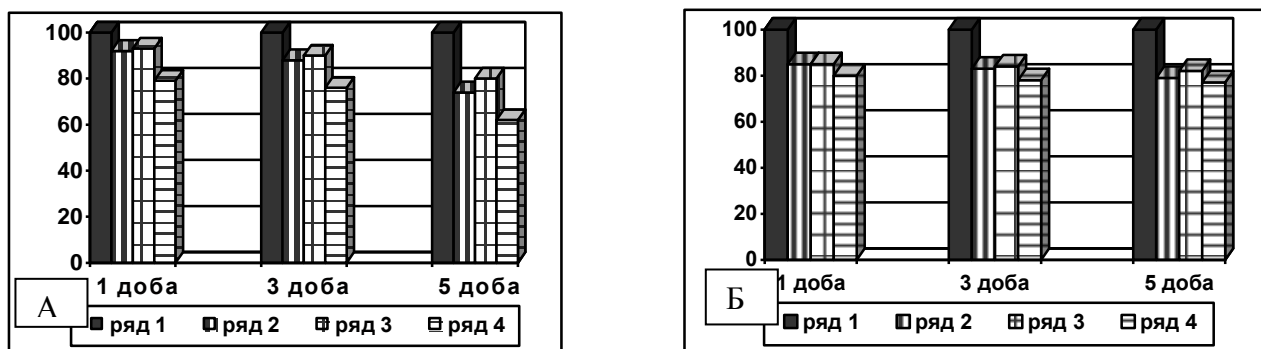


Рис. 1. N-деметилазна (А) та p-гідроксилазна (Б) активність мітохондрій печінки щурів, уражених солями кадмію та свинцю (ряд 1 – інтактні тварини; ряд 2 – тварини, отруєні хлоридом кадмію; ряд 3 – тварини, отруєні хлоридом свинцю; ряд 4 – тварини, отруєні хлоридами кадмію і свинцю).

Окиснення субстрату II типу – аніліну протягом першого і третього днів зазнало менших змін. Це вказує на відмінність механізмів зв'язування субстратів окиснення з цитохромом P-450 під впливом досліджуваних токсикантів. Одночасне введення солей кадмію і свинцю тваринам проявлялось ще більшим пригнічувальним ефектом на досліджувані ферменти, ніж за окремого введення препаратів.

Наслідком пригнічення детоксикаційної функції мікросом є накопичення токсичних продуктів метаболічних перетворень. Обидва показники ендогенної інтоксикації – ЕІ та МСМ крові тварин, уражених солями важких металів перебували на підвищеному рівні ($P < 0,05$). Одночасне введення солей кадмію і свинцю викликало ще більше підвищення рівня ендогенної інтоксикації. Так, на п'яту добу експерименту величина ЕІ при одночасному введенні отруйних речовин була на 74,0 % ($P < 0,001$) більшою від контролю, на 18,2 % ($P < 0,05$) – від групи, якій вводили хлорид кадмію і на 23,6 % ($P < 0,05$) – від групи, якій вводили хлорид свинцю. Відповідно концентрація МСМ у крові переважала групи порівняння на 41,1 % ($P < 0,001$), 13,2 і 16,4 % ($P < 0,05$).

Зростання показників ендогенної інтоксикації, а також активності АлАТ і АсАТ у плазмі крові в уражених солями кадмію і свинцю тварин вказує на підвищення проникності клітинних мембран у відповідь на дію токсикантів.

На підвищеному рівні під впливом досліджуваних токсинів перебувала активність мембранозалежних ферментів гепатоцитів ЛФ і КФ. Вже через одну добу після інтоксикації за одночасного введення хлоридів кадмію і свинцю активність ЛФ плазми крові перевищувала контроль більше, ніж у два рази ($P < 0,001$). Порівняно із групою, де вводили тільки хлорид кадмію, активність ЛФ була більшою на 73,0 % ($P < 0,001$), хлорид свинцю – на 88,2 % ($P < 0,001$). Активність КФ за одночасного введення досліджуваних токсикантів була більшою від контролю

на 64,3 % ($P < 0,001$), порівняно з іншими групами – відповідна на 27,8 % ($P < 0,01$) і 40,8 % ($P < 0,001$). Зважаючи на те, що КФ є лізосомальним ферментом, оптимум дії якого знаходиться за кислих рН, то зростання її активності можна вважати наслідком не тільки зміни проникності лізосомальних мембран, але й закиснення внутрішньоклітинного середовища за рахунок стимуляції окисних процесів, зокрема вільнорадикального окиснення та нагромадження недоокиснених продуктів метаболізму.

Таким чином, комбінована дія солей кадмію і свинцю викликала підсилення тих змін метаболічних процесів, що спостерігались за окремого введення кожного з токсикантів.

Показники антиоксидантної та детоксикаційної систем у крові й печінці щурів, щодо яких застосовували комбіноване введення солей кадмію, свинцю та натрію нітриту, істотно відрізнялися від таких, що спостерігались тільки під впливом солей кадмію і свинцю (табл. 1). Спрямованість змін активності обох антиоксидантних ферментів глутатіонової системи була такою ж, що і в тварин, уражених тільки комбінацією кадмію і свинцю, однак ці зміни були більш виражені. Вже на першу добу експерименту активність ГПО зменшилась до рівня 35 % від контролю. На низькому рівні перебували показники ГПО на третю і п'яту доби після комбінованого впливу всіх трьох ксенобіотиків. На п'яту добу після отруєння ГПО в гомогенатах печінки була майже вдвічі меншою норми і складала $(12,38 \pm 0,21)$ ммоль \cdot хв $^{-1}$ \cdot кг $^{-1}$ ($P < 0,05$), що на 16 % нижче від рівня тварин, уражених комбінацією солей важких металів. Аналогічні зміни відмічено і стосовно ГР. На першу добу після отруєння хлоридами кадмію, свинцю і нітритом натрію рівень ГР ставав нижчим від контрольної величини на 53,3 % ($P < 0,001$). Порівняно із групою, в якій вводили тільки хлориди кадмію і свинцю, в цей термін спостереження активність ГР була нижчою на 34,2 % ($P < 0,001$). Істотно нижча активність ГР після введення трьох ксенобіотиків відмічалася й в інші терміни спостереження.

Виявлені зміни, очевидно, є наслідком не тільки зв'язування тіолових груп у молекулах ферментів. Має значення і стимуляція вільнорадикального окиснення активними формами кисню, які утворюються під впливом нітритів. Для підтримання вільнорадикального окиснення на стаціонарному рівні витрачається підвищена кількість антиоксидантів. З цієї причини відмічається і зниження вмісту SH-груп у гомогенаті печінки і ЦП у плазмі крові. Через одну добу після отруєння хлоридами кадмію, свинцю і натрію нітритом рівень SH-груп понижувався порівняно з групою інтактних тварин на 46,7 % ($P < 0,001$). Порівняно із групою, в якій вводили тільки хлориди кадмію і свинцю, рівень SH-груп був нижчим на 20,8 % ($P < 0,001$). У цей термін спостереження вміст ЦП був відповідно нижчим порівняно з інтактними тваринами на 39,0 % ($P < 0,001$), порівняно з групою, де вводили тільки хлориди кадмію і свинцю відмічалася тенденція до зниження на 11,5 %.

Таблиця 1

Вплив хлоридів кадмію і свинцю та натрію нітриту на показники захисних систем організму щурів
(M±m)

Показник	Біологічна рідина	Інтактні (n=6)	Уражені хлоридами кадмію і свинцю			Уражені хлоридами кадмію і свинцю (n=6)
			1 доба (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)	
ГПО, ммоль·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	Гомогенат печінки	23,32±0,26	13,82±0,19*	15,84±0,23*	16,27±0,35*	8,29±0,19*
ГР, ммоль·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	Гомогенат печінки	24,31±0,39	17,23±0,19*	16,46±0,21*	18,11±0,29*	11,34±0,19*
SH-групи, ммоль·кг ⁻¹	Гомогенат печінки	3,15±0,03	2,12±0,02*	2,07±0,03*	2,16±0,02*	1,68±0,02*
ЦП, мг·л ⁻¹	Плазма крові	229,2±7,5	157,9±7,3*	144,3±8,2*	132,5±6,9*	139,7±8,2*
N-ДМА, ммоль·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	Мікросоми гепатоцитів	8,11±0,17	6,53±0,19*	6,35±0,14*	6,26±0,12*	5,28±0,12*
п-ГА, ммоль·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	Мікросоми гепатоцитів	0,77±0,04	0,61±0,02*	0,59±0,02*	0,56±0,01*	0,47±0,01*
ЕП, %	Кров	35,8±2,1	64,5±3,4*	68,7±2,9*	62,3±2,6*	81,4±2,1*
МСМ, ум. од.	Плазма крові	0,504±0,032	0,697±0,032*	0,701±0,026*	0,711±0,036*	0,789±0,036*
АлАТ, ммоль·год ⁻¹ ·л ⁻¹	Плазма крові	0,78±0,03	1,06±0,04*	1,25±0,04*	1,15±0,03*	1,18±0,03*
АсАТ, ммоль·год ⁻¹ ·л ⁻¹	Плазма крові	0,53±0,04	0,62±0,04*	0,74±0,04*	0,67±0,03*	0,71±0,03*
КФ, ммоль·год ⁻¹ ·л ⁻¹	Плазма крові	0,28±0,02	0,64±0,03*	0,69±0,04*	0,62±0,03*	0,78±0,03*
ЛФ, ммоль·год ⁻¹ ·л ⁻¹	Плазма крові	0,42±0,03	0,69±0,03*	0,72±0,04*	0,64±0,03*	0,81±0,03*

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з інтактними тваринами (P<0,05); # – різниця достовірна порівняно із тваринами, ураженими хлоридами кадмію і свинцю (P<0,05).

Таким чином, дія хлоридів кадмію і свинцю на тлі нітритного отруєння проявляється взаємним підсиленням ефекту, спрямованого на зниження антиоксидантного захисту організму.

Аналогічний ефект спостерігався і відносно показників функціонування монооксигеназної системи мікросом. Нами зафіксоване значно більше пригнічення деметилазної та гідроксилазної активності, ніж за окремого введення солей кадмію та свинцю, у всі терміни дослідження. Так, N-ДМА через одну добу після отруєння трьома ксенобіотиками понижувалася порівняно з інтактними тваринами на 34,9 % ($P < 0,001$), порівняно із групою, в якій вводили хлориди кадмію і свинцю – на 19,1 % ($P < 0,001$). У свою чергу п-ГА у зазначений термін спостереження була відповідно нижчою на 39,0 і 23,0 % ($P < 0,001$). Ці показники продовжували залишатися достовірно нижчими й через три і п'ять діб після інтоксикації.

Пригнічення детоксикаційного окиснення в ендоплазматичній сітці гепатоцитів може бути причиною нагромадження в організмі токсичних продуктів метаболічних перетворень. На це вказує підвищення рівня показників ендогенної інтоксикації. Так, ЕП через одну добу після інтоксикації трьома ксенобіотиками перевищував групу інтактних щурів більше, ніж у два рази. Порівняно із групою, в якій вводили хлориди кадмію і свинцю цей показник був більшим на 26,2 % ($P < 0,001$). Аналогічно рівень МСМ у рові був більшим порівняно з інтактними щурами на 56,5 % ($P < 0,001$), порівняно із групою, в якій вводили тільки два ксенобіотики – на 13,2 % ($P < 0,05$). Через три і п'ять діб після інтоксикації величина ЕП після отруєння хлоридами кадмію, свинцю і нітритом натрію продовжувала залишатися достовірно більшою, ніж після введення тільки солей важких металів. Концентрація МСМ мала тенденцію до більших величин.

Зростання вмісту МСМ та показників ЕП під впливом комбінованого введення трьох ксенобіотиків порівняно з такими, що спричинені тільки солями кадмію і свинцю, вказує на сумачію токсичної дії всіх трьох ксенобіотиків і свідчить про посилення в органах-мішенях катаболічних процесів, кінцевими продуктами яких є олігопептиди, олігонуклеотиди тощо.

На порушення метаболічних процесів у клітинах організму, ураженого комбінацією трьох ксенобіотиків, вказують показники активності мембранозалежних ферментів (АлАТ, АсАТ, ЛФ і КФ). Активність названих ферментів перевищувала аналогічні у тварин, що одержували тільки солі кадмію і свинцю. Найбільш відхилення відмічалися на третю добу після отруєння. Так, активність АлАТ плазми крові за ураження трьома ксенобіотиками на третю добу після інтоксикації була більшою від аналогічної інтактних тварин на 51,3 % ($P < 0,001$), порівняно із групою, в якій вводили самі солі важких металів, це показник був більшим на 31,1 % ($P < 0,05$). Активність АсАТ перевищувала контрольну величину на 50,9 % ($P < 0,001$), відмічалася тенденція до збільшення цього показника порівняно із групою, в якій вводили тільки два ксенобіотики. Активності КФ і ЛФ на третю добу після інтоксикації були вищими від рівня інтактних тварин більше ніж у два рази, порівняно із групою, де вводили тільки хлориди кадмію і свинцю –

відповідно на 26,5 і 33,3 % ($P < 0,05$).

Застосування з метою корекції порушень антиоксидантної і детоксикаційної систем та ендогенної інтоксикації, викликаних комбінацією трьох ксенобіотиків, металокомплексу гістидинату міді показало, що за щоденного внутрішньошлункового введення тваринам цього препарату в дозі 0,98 мг/кг суттєво покращуються показники глутатіонозалежної антиоксидантної системи. Вже через одну добу після інтоксикації застосування металокомплексу гістидинату міді призвело до збільшення активності ГПО на 72,6 %, ГР – на 26,2 % ($P < 0,001$) порівняно із нелікованими тваринами.

Позитивних змін під впливом гістидинату міді зазнали ЦП та деметилазна і гідроксилазна активність мікосом, виділених із гепатоцитів тварин, яким на тлі нітритного отруєння вводили солі кадмію і свинцю. Так, завдяки корекції гістидинатом міді через п'ять діб після отруєння рівень N-ДМА був більшим на 44,9 %, п-ГА – на 43,5 % порівняно із нелікованими тваринами.

Наслідком посилення активності ферментів мікосомної та антиоксидантної систем було зменшення проявів інтоксикації організму. Це супроводжувалось зміщенням у бік норми підвищених показників ендогенної інтоксикації та показників активності мембранозалежних ферментів печінки. На п'яту добу експерименту величина ЕП внаслідок застосування гістидинату міді була нижчою на 36,8 %, а МСМ – на 22,3 % ($P < 0,001$) порівняно з некорегованими тваринами.

Ще більше наближення до норми досліджуваних показників антиоксидантної і детоксикаційної систем та зменшення синдрому ендогенної інтоксикації в уражених тварин спостерігались після застосування комбінації гістидинату міді та Фібросилу.

Проведені нами дослідження показали, що гістидинат міді в поєднанні з Фібросилом проявили більш виражений позитивний вплив на активність глутатіонозалежних печінкових ферментів. На п'яту добу експерименту внаслідок застосування гістидинату міді і Фібросилу рівень ГПО був більшим на 15,4 % ($P < 0,001$), ГР – на 14,9 % ($P < 0,001$) порівняно із групою, яка отримувала для корекції сам гістидинат міді.

Ці дані свідчать про істотний позитивний вплив досліджуваних препаратів на захисну антиоксидантну систему організму щурів за умови комбінованої дії солей важких металів та нітриту натрію. Враховуючи, що активність ГПО і ГР та вміст вільних SH-груп, а також ЦП, відзеркалюють стан і функцію печінки, можна стверджувати, що застосовані корегувальні середники позитивно впливають на метаболічні процеси в цілому органі.

Про нормалізацію метаболічних процесів у печінці тварин, уражених солями кадмію, свинцю та нітритом натрію, яким з лікувальною метою вводили гістидинат міді та ентеросорбент "Фібросил", можна говорити і на основі вивчення мікосомального окиснення в гепатоцитах щурів. Їх сумісне введення зупинило спад N-ДМА та п-ГА у мікосомах гепатоцитів і викликало поступове підвищення їх активності, яке до завершення експерименту практично сягнуло рівня

інтактних тварин.

Поступове відновлення детоксикаційної функції мікросом у гепатоцитах уражених щурів під впливом застосованих лікувальних середників викликало окиснення токсичних ендо- та екзогенних продуктів. Ця думка підтверджується отриманими нами результатами щодо вивчення показників ендогенної інтоксикації – настало чітке їх зміщення в бік норми (рис. 2).

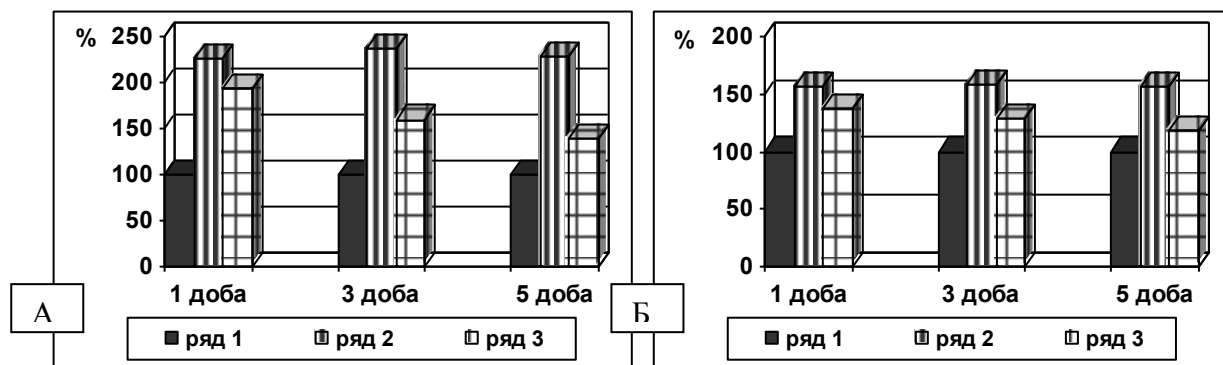


Рис. 2. Показники ендогенної інтоксикації – ЕІІ (А) та МСМ (Б) у тварин уражених солями кадмію, свинцю та натрію нітритом, за умови корекції гістидинатом міді та фібросилом (ряд 1 – інтактні тварини; ряд 2 – тварини, отруєні хлоридами кадмію і свинцю та натрію нітритом, ряд 3 – тварини, отруєні хлоридами кадмію і свинцю та натрію нітритом, яким проводили корекцію гістидинатом міді та Фібросилом).

Можна вважати, що в основі цього феномену лежить відновлення рівноваги між анаболічними і катаболічними процесами, структури і функцій мембранних утворів за рахунок поповнення тканин організму антиоксидантами, коферментами та кофакторами ферментних систем завдяки Фібросилу та гістидинату міді.

Комбіноване застосування гістидинату міді та ентеросорбенту “Фібросил” зумовило зміщення активності мембранозалежних амінотрансфераз у бік норми, а в кінці експерименту активність ферментів зрівнялась з нормою. Можна вважати, що значна роль у процесі нормалізації клітинних мембран належить не тільки гістидинату міді як антиоксиданту з властивостями стабілізатора і протектора мембранних ліпідів від пероксидного окиснення, але і комплексу вітамінів групи В, зокрема вітаміну В₆, каротинам, токоферолам і біофлавоноїдам, що входять до складу Фібросилу, дія яких спрямована на утримання вільнорадикального окиснення на стаціонарному рівні та захист мембранних структур.

З огляду на вищенаведене, можна констатувати, що комбіноване застосування гістидинату міді та Фібросилу має виражений позитивний вплив на функціональну активність антоксидантної та дезінтоксикаційної систем, стан плазматичних та субклітинних мембран тварин, отруєних солями кадмію, свинцю та нітритом натрію, що патогенетично обґрунтовує доцільність їх доклінічного вивчення.

Висновки

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що знайшло своє відображення у встановленні патогенетичних особливостей комбінованого токсичного ураження хлоридами кадмію і свинцю та натрію нітритом, обґрунтуванні доцільності застосування гістидинату міді у поєднанні з ентеросорбентом "Фібросил" для корекції виявлених порушень.

У результаті вирішення наукового завдання було зроблено такі висновки:

1. Хлорид кадмію в дозі $6 \text{ м} \cdot \text{кг}^{-1}$ і хлориду свинцю в дозі $6,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ за окремого введення викликають достовірне зниження показників антиоксидантної (глутатіонпероксидазна і глутатіонредуктазна активність, SH-групи і церулоплазмін) і детоксикаційної (деметилазна і гідроксилазна активність мікросом гепатоцитів) систем. Хлорид кадмію спричиняє більш виражені негативні зміни у печінці й крові експериментальних тварин, ніж хлорид свинцю.

2. Дія хлоридів кадмію і свинцю супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, що проявляється достовірним зростанням еритроцитарного індексу інтоксикації, вмісту молекул середньої маси в крові та підвищенням активності амінотрансфераз, кислої та лужної фосфатаз.

3. За комбінованого введення солей кадмію і свинцю в організмі експериментальних тварин настають зміни показників антиоксидантної і детоксикаційної систем, які за спрямованістю залишаються такими, що спостерігалися за умов окремого впливу досліджуваних ксенобіотиків, але за інтенсивністю істотно перевищують кожного з них, що свідчить про взаємне підсилення їх дії.

4. Найбільші відхилення показників досліджуваних захисних систем організму під впливом комбінації хлоридів кадмію і свинцю спостерігаються на перший і третій дні після їх введення: активність глутатіонпероксидази в гепатоцитах знижується, відповідно, на 38 і 25 %, глутатіонредуктази – на 12 і 24 %, вміст SH-груп у печінці – на 24 і 30 %, церулоплазмину в крові – на 15 і 23 %. Підвищення зазнають: еритроцитарний індекс інтоксикації – на 39 і 49 %, рівень молекули середньої маси крові – на 19 і 26 %, активність лужної фосфатази крові – на 39 і 49 %, кислої фосфатази – на 28 і 38 %.

5. Комбіноване введення тваринам хлоридів кадмію, свинцю та натрію нітриту зумовлює істотно більші порушення функціонального стану захисних систем організму порівняно з тими, які викликаються тільки солями важких металів, хоча спрямованість змін досліджуваних показників залишається однаковою.

6. Особливістю патогенезу комбінованої дії хлоридів кадмію і свинцю та натрію нітриту є виражене зростання ендогенної інтоксикації та вплив на функціональний стан плазматичних та лізосомальних мембран, на що вказує достовірне збільшення еритроцитарного індексу інтоксикації, вмісту молекул середньої маси, активності аміотрансфераз, лужної і кислої фосфатаз у крові.

7. Застосування металокомплексу гістидинату міді знижує прояви токсичного впливу хлоридів кадмію, свинцю і натрію нітриту: зменшується рівень ендогенної інтоксикації, покращуються показники антиоксидантної і детоксикаційної систем та проникності плазматичних і лізосомальних мембран.

8. Корекція метаболічних порушень, зумовлених комбінованою дією хлоридів кадмію, свинцю та натрію нітриту, з використанням гістидинату міді в поєднанні з ентеросорбентом "Фібросил" супроводжується більшим наближенням до норми показників захисних систем організму, але провідна роль належить гістидинату міді.

9. Особливостями корегувальної дії гістидинату міді й Фібросилу при досліджуваній патології є наближення до норми показників антиоксидантної системи, нормалізація показників детоксикаційного мікросомального окиснення, функціонального стану клітинних і цитоплазматичних мембран, вмісту в крові молекул середньої маси.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гонський Я.І., Головка Л.Л. Стан захисних систем організму за умов поєднаної дії солей кадмію і свинцю // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 10-13.

Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження, статистичну обробку та підготувала матеріал до друку.

2. Головка Л.Л., Гонський Я.І., Кліщ І.М. Вплив поєданого введення нітритів та солей важких металів на стан захисних систем організму в експерименті // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 3 (36). – С. 122-124.

Здобувач самостійно виконала експериментальну частину роботи, провела статистичну обробку матеріалу, написала 3 розділи статті (матеріали та методи, результати дослідження та їх обговорення, висновки).

3. Головка Л.Л. Корекція гістидинатом міді порушень захисних систем організму, викликаних впливом комбінованого введення нітритів та солей важких металів // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 42-46.

4. Головка Л.Л. Стан захисних систем організму за умов поєднаної дії солей кадмію і свинцю та нітриту натрію // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 176.

5. Гонський Я.І., Головка Л.Л., Кліщ І.М. Дослідження антиокиснювальної активності гістидину та гістидинатів Cu та Zn за допомогою ініційованої сульфатом заліза хемілюмінесценції // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю ”Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 341-343.

Здобувач взяла участь у виконанні експериментів.

Анотація

Головка Л.Л. Стан захисних систем організму за умови комбінованої дії солей свинцю, кадмію та нітритів і корекція їх порушень за допомогою металокомплексу та ентеросорбенту “Фібросил”. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2005.

Робота присвячена вивченню в динаміці змін показників антиоксидантної системи, ендогенної інтоксикації, мікросомального окиснення в гепатоцитах, функціонального стану мембранних структур клітин дорослих білих щурів за комбінованої дії хлоридів кадмію і свинцю, натрію нітриту та патогенетичному обґрунтуванню застосування з метою корекції виявлених порушень металокомплексу гістидинату міді та ентеросорбенту “Фібросил”.

У дисертації показано, що отруєння тварин хлоридами кадмію і свинцю та натрію нітритом проявляється пригніченням показників антиоксидантної та детоксикаційної систем організму, супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації: збільшується вміст молекул середньої маси в плазмі крові, підвищується еритроцитарний індекс інтоксикації, наростає проникність плазматичних та лізосомальних мембран.

Використання металокомплексу гістидинату міді та ентеросорбенту “Фібросил” з метою корекції зазначених порушень суттєво покращує показники антиоксидантної та детоксикаційної систем уражених тварин.

Ключові слова: хлориди кадмію і свинцю, натрію нітрит, антиоксидантна система, інтоксикація, корекція.

Аннотация

Головка Л.Л. Состояние защитных систем организма в условиях комбинированного действия солей свинца, кадмия и нитритов и коррекция их нарушений с помощью металлокомплекса и энтеросорбента “Фибросил”. Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины. – Тернополь, 2005.

Диссертационная работа посвящена изучению в динамике изменений показателей антиоксидантной системы, эндогенной интоксикации, микросомального окисления в гепатоцитах, функционального состояния мембранных структур клеточных взрослых белых крыс при воздействии на них хлоридов кадмия и свинца в комбинации с нитритом натрия и патогенетическому обоснованию применения с целью коррекции выявленных нарушений металлокомплекса гистидината меди и энтеросорбента "Фибросил", разработанного на кафедре медицинской химии Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я. Горбачевского.

Хлорид кадмия в дозе $6 \text{ м} \cdot \text{кг}^{-1}$ и хлорид свинца в дозе $6,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ при отдельном введении приводят к достоверному снижению показателей антиоксидантной (глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность гомогенатов печени, содержание в крови SH-групп и церулоплазмينا) и детоксикационной (деметиلاзная и гидроксилазная активность микросом гепатоцитов) систем. Хлорид кадмия вызывает более выраженные изменения в печени и крови экспериментальных животных, чем хлорид свинца.

Действие хлоридов кадмия и свинца сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации, что проявляется достоверным возрастанием эритроцитарного индекса интоксикации, содержания молекул средней массы в крови и повышением активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, кислой и щелочной фосфатаз плазмы крови.

Сочетанное введение исследуемых солей кадмия и свинца вызывает в организме экспериментальных животных изменения показателей антиоксидантной и детоксикационной систем, которые за направленностью остаются такими же, как при отдельном воздействии исследуемых ксенобиотиков, но их интенсивность существенно превышает таковую каждого из используемых токсических веществ, что свидетельствует о взаимном усилении их токсического действия.

Наиболее существенные изменения показателей исследуемых защитных систем организма белых крыс под воздействием комбинации хлоридов кадмия и свинца наблюдались на первый и третий дни после их введения: активность глутатионпероксидазы в гомогенатах печени снижается, соответственно на 38 и 25 %, глутатионредуктазы – на 12 и 24 %, содержание SH-групп в печени уменьшается на 24 и 30 %, церулоплазмينا крови – на 15 и 23 %. Повышаются эритроцитарный индекс интоксикации – на 39 и 49 %, уровень молекул средней массы крови – на 19 и 26 %, активность щелочной фосфатазы крови – на 39 и 49 %, кислой фосфатазы – на 28 и 38 %.

Комбинированное введение подопытным животным хлоридов кадмия, свинца и натрия нитрита обуславливает существенно большие нарушения функционального состояния защитных

систем организма по сравнению с таковыми, вызываемыми только солями тяжелых металлов. Направленность изменений исследуемых показателей остается прежней.

Установлено более выраженное угнетение показателей антиоксидантной и детоксикационной систем организма, о чём свидетельствует снижение активности ключевых ферментов глутатионовой системы – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также содержания SH-групп и церулоплазмينا. Существенного снижения претерпевают также показатели интенсивности окислительных процессов в микросомах: достоверно уменьшается активность N-деметилирования диметиланилина и p-гидроксилирования анилина. Указанные нарушения существенным образом влияют на процессы детоксикации эндогенных токсических веществ, что сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации. Это проявляется увеличением содержания молекул средней массы в плазме крови, повышается также показатель эритроцитарного индекса интоксикации. Возрастает проницаемость плазматических и лизосомальных мембран. Об этом свидетельствует повышение активности в крови аспартат- и аланинаминотрансфераз, кислой и щелочной фосфатаз.

Применение металлокомплекса гистидината меди снижает проявления токсического воздействия хлоридов кадмия, свинца и натрия нитрита: существенно уменьшается уровень эндогенной интоксикации, улучшаются показатели антиоксидантной и детоксикационной систем и функционального состояния плазматических и лизосомальных мембран.

Коррекция метаболических нарушений, обусловленных комбинированным воздействием хлоридов кадмия, свинца и натрия нитрита, с использованием гистидината меди в сочетании с энтеросорбентом "Фибросил", сопровождается большим приближением к уровню нормы показателей защитных систем организма. При этом существенная роль принадлежит гистидинату меди.

Патогенетическими особенностями корригирующего воздействия гистидината меди и Фибросила при исследуемой патологии являются приближение к норме показателей антиоксидантной системы, нормализация показателей детоксикационного микросомального окисления, функционального состояния клеточных и цитоплазматических мембран, содержания в крови молекул средней массы.

Полученные результаты указывают на целесообразность доклинического изучения комбинированного использования гистидината меди и энтеросорбента "Фибросил" при токсических поражениях.

Ключевые слова: хлориды кадмия и свинца, натрия нитрит, антиоксидантная система, интоксикация, коррекция.

Annotation

Holovko L.L. The state of protective systems of organism under the conditions of combined action of cadmium and lead salts and nitrites and correction of their violations with the help of metalocomplex and enterosorbent Fibrosil. Dissertation on gaining of a scientific degree of candidate of medical sciences on the speciality 14.03.04 - pathological physiology. Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine. – Ternopil, 2005.

The work is devoted to the study in dynamics of changes of antioxidant and detoxication system, endogenous intoxication microsomal oxidation of hepatocytes, functional status of cellular membrane structures of adult white rats in case of action of nitrite intoxication by cadmium and lead salts and their correction by means of metalocomplex of copper histidinate and enterosorbent "Fibrosil".

In dissertation it is shown, that poisoning of animals by salts of cadmium and lead and sodium nitrite is manifested in oppression of indices of antioxidant and detoxication organism systems and is accompanied by the development of syndrome of endogenous intoxication: the maintenance of molecules of middle mass in the blood plasma grows, the index of erythrocytic index of intoxications rises, the permeability of plasmatic and lizosome membranes grows.

The usage of metalocomplex of copper histidinate and enterosorbent Fibrosil with the purpose of correction of biochemical violations normalizes the indices of antioxidant and detoxication systems of injured animals.

Key words: salts of cadmium and lead, sodium nitrite, antioxidant system, intoxication, correction.