

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ВТОРОЙ ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК. 616.1:615.9:613.632

**ХАМИДОВА НИГОРА АДАДЬЕВНА**

**СТРУКТУРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
МИОКАРДА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ  
ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПЕСТИЦИДОМ ВАНТЕКС**

14.00.16 – Патологическая физиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Заслуженный деятель науки РУз,  
д.м.н., профессор  
**КАРИМОВ Х.Я.**

Ташкент - 2005

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

	<b>Введение</b>	4
<b>Глава I</b>	<b>Обзор литературы</b>	10
1.1	Пестициды и их экотоксическое действие	10
1.2	Кардиотоксическое действие некоторых видов пестицидов	17
1.3	Физико-химические свойства и краткая токсикологическая характеристика Вантекса	24
<b>Глава II</b>	<b>Материал и методы исследования</b>	28
2.1.	Характеристика экспериментального материала	28
2.2.	Методы исследования	30
<b>Глава III</b>	<b>Результаты собственных исследований</b>	36
3.1.	Перекисное окисление липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты у экспериментальных животных при острой и хронической интоксикации пестицидом Вантекс	36
3.2.	Степень цитолиза кардиомиоцитов и эндогенной интоксикации в организме опытных животных при воздействии пестицида Вантекс	45
3.3.	Степень гипоксии в гомогенатах сердечной ткани белых крыс при введении различных доз пестицида Вантекс	52
3.4.	Состояние адениннуклеотидной системы миокарда животных в остром и хроническом эксперименте	62
3.5.	Морфологические изменения миокарда в динамике острой интоксикации пестицидом Вантекс	67
	<b>Заключение</b>	76
	<b>Указатель литературы</b>	89

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ПОЛ - перекисное окисление липидов

АОС - антиоксидантная система

МДА - малоновый диальдегид

ДК - диеновая конъюгата

ТК - триеновая конъюгата

СОД - супероксиддисмутаза

Кат - каталаза

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МК - молочная кислота

ПВК - пировиноградная кислота

$\alpha$ -ГБД-альфа-гидроксибутиратдегидрогеназа

АТФ - аденозинтрифосфат

АДФ - аденозиндифосфат

АМФ - аденозинмонофосфат

АЛТ - аланин-аминотрансфераза

АСТ – аспартат-аминотрансфераза

СМП - средне-молекулярные пептиды

ПТ - парамецийный тест

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** В результате научно-технического прогресса, проникшего во все области человеческой деятельности, усиливается процесс химизации сельского хозяйства, который неразрывно связан с интенсивным применением эффективных удобрений, а также агротехнических и биологических средств защиты и обработки сельскохозяйственных культур [40].

К числу наиболее востребованных в народном хозяйстве химических соединений относятся пестициды, применение которых, наряду с повышением урожайности сельскохозяйственных культур, приводит к нарушению экологического равновесия между средой и организмом, что представляет собой потенциальную опасность для здоровья человека [40,41,43,52].

Как известно, пестициды относятся к числу наиболее распространенных загрязнителей биосферы и по характеру биологического действия являются наиболее опасными соединениями, влияющими на обмен углеводов, липидов, белков, биогенных аминов и на механизмы энергообеспечения [5,46,50,78,123,].

Учитывая вышеизложенные факты, изучение механизма биологического действия пестицидов, выявление ранних стадий интоксикации, разработка мер предотвращения и терапии возможных отрицательных эффектов воздействия пестицидов на организм человека, служат важнейшим профилактирующим и упреждающим фактором охраны здоровья населения [31].

К настоящему времени накоплено немало литературных сведений, посвященных изучению патогенетических механизмов действия ксенобиотиков, вызывающих функционально-метаболические и структурные изменения практически во всех органах и системах : в центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой, кроветворной,

иммунной системах, в желудочно-кишечном тракте [5,10,13,17,21,55,62,86,95,135,140]. В условиях клиники и экспериментальными исследованиями установлено, что пестициды оказывают общетоксическое действие, обладают кумулятивными свойствами и имеют отдаленный мутагенный, эмбриотоксический, гонадотропный, тератогенный и бластомогенный эффекты [63,74,84,95,102,103,108,136].

Однако, вопросы, касающиеся кардиотоксического действия пиретроидов – пестицидов нового поколения, несмотря на актуальность и злободневность проблемы, освещены недостаточно.

Сердечно-сосудистая патология сегодня занимает ведущее место в структуре причин смертности населения всего земного шара. Известно, что одной из этиологических причин возникновения заболеваний сердца является токсический фактор [17,44,95].

Учитывая данное обстоятельство, применение химических средств в народном хозяйстве порождает необходимость выявления и внедрения в сельскохозяйственную практику новых избирательных инсектоакарицидов, эффективных для насекомых в малых дозах и малотоксичных для теплокровных животных и человека, а также разработку профилактических мероприятий, направленных на безопасное применение пестицидов [81,88,99].

В этом плане перспективным является пестицид нового поколения – пиретроид Вантекс, изучаемый в настоящей работе. Препарат предложен фирмой Dow AgroSciences (США), широко используется в хлопководстве Узбекистана в качестве инсектоакарицида. Однако патофизиологические механизмы его токсического действия на организм до конца не ясны.

Отсутствие исследований о влиянии Вантекса на сердечно-сосудистую систему обусловило актуальность темы и послужило основанием для проведения работы.

**Цель работы:** оценка структурных и метаболических изменений миокарда у экспериментальных животных в условиях острого и хронического воздействия интсектоакарицида Вантекс.

### **Задачи исследования**

1. В экспериментальных условиях определить интенсивность процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и ткани сердца у опытных животных при острой и хронической интоксикации пестицидом Вантекс.

2. Определить состояние ферментов системы антиоксидантной защиты в организме экспериментальных животных при остром и хроническом введении пестицида Вантекс.

3. В остром и хроническом эксперименте изучить степень цитолиза кардиомиоцитов и эндогенной интоксикации в организме опытных животных при воздействии пестицида Вантекс.

4. Оценить степень гипоксии в гомогенатах сердечной ткани белых крыс при введении различных доз пестицида Вантекс.

5. Исследовать влияние пестицида Вантекс на состояние адениннуклеотидной системы миокарда экспериментальных животных.

6. Изучить морфологические особенности миокарда в динамике острой интоксикации Вантексом.

### **Научная новизна**

Впервые изучено состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и сердечной ткани и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) крови, получены данные о степени цитолиза кардиомиоцитов, эндогенной интоксикации, исследовано развитие гипоксии и состояние адениннуклеотидной системы в ткани миокарда при интоксикации пестицидом Вантекс, подтвержденные ультраструктурными исследованиями.

Показано, что использованные дозы пестицида оказывают мембрано-деструктивное действие, активизируют процессы ПОЛ, ингибируют активность ферментов АОС. Впервые получены данные о морфологических и ультраструктурных изменениях в миокарде при интоксикации пестицидом Вантекс.

### **Практическая значимость**

Установленные особенности изменений свидетельствуют о токсическом повреждении миокарда, что подтверждается морфологическими данными. Изучение патофизиологических механизмов токсического действия пестицида Вантекс на организм позволит улучшить раннюю диагностику интоксикаций при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, разработать новые методы профилактики и патогенетического лечения при острых и хронических отравлениях лиц, работающих с пиретроидами – пестицидами нового поколения.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Активизация ПОЛ, являясь пусковым механизмом гиперлипเปอร์оксидации, характеризуется увеличением содержания диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК), а также малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и, особенно, в митохондриальной фракции миокарда, как при остром, так и при хроническом отравлении, что сопровождается ингибированием активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в крови, приводит к повышению активности трансаминаз, накоплению среднемолекулярных пептидов (СМП) при укорочении продолжительности жизни парameций в сыворотке крови.

2. Интоксикация пестицидом характеризуется развитием гипоксии в ткани миокарда, указывающей на наличие деструктивных процессов и проявляющейся увеличением содержания молочной кислоты (МК) и

снижением содержания пировиноградной кислоты (ПВК) в сыворотке крови и миокарде при увеличении активности ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и  $\alpha$ -гидроксобутиратдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГБД). Выявлено снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ), повышение содержания аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ), более выраженное при острой интоксикации, что совпадает с накоплением молочной кислоты в гомогенатах сердечной ткани, свидетельствующее об увеличении доли альтернативных путей энергообеспечения.

#### **Внедрение в практику:**

Основные аспекты диссертационной работы внедрены в плановую работу токсикологической лаборатории ЦНИЛ и в учебный процесс по курсу токсикологии студентам и резидентам Второго ТашГосМИ.

#### **Апробация работы:**

Основные фрагменты диссертационного материала доложены на:

Научно-практической конференции «Охрана окружающей среды и здоровье человека». Ташкент, 2003 г.

Основные принципы постановки исследований по оценке влияния пестицидов на сердечно-сосудистую систему.

Commercial Potential of Toxins: Developing Toxins for Applications in Drug Discovery and Diagnostics. June 17-19, 2004, Ljubljana, Slovenia.

Status of carbohydrates exchange for an acute intoxication with insectoacaricide Vantex.

Научно-практической конференции, посвященной 70 летию НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний. Ташкент, 200, посвященной 70-летию НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний. Ташкент, 2004 г.

Роль углеводного обмена при острой интоксикации инсектоакарицидом Вантекс.

Также основные положения диссертации доложены на научном заседании ЦНИЛ и кафедры патологической физиологии Второго ТашГосМИ (Ташкент,2005); на межкафедральной научной конференции кафедр патологической физиологии, биохимии, нормальной физиологии и гистологии Второго ТашГосМИ (Ташкент,2005); на межинститутском научном семинаре кафедр патологической физиологии, биохимии, биологии, биофизики I-II-ТашГосМИ, ТашПМИ (Ташкент,2005).

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 журнальные статьи.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Пестициды и их экотоксическое действие

В начале 60-х годов нашего столетия человечество впервые стало осознавать серьезность встающих перед ним экологических проблем и хрупкость самого существования жизни на планете Земля. Реальностью стали глобальное потепление климата, возникновение озоновых дыр над полюсами, массовое распространение токсикантов и загрязнение воды, воздуха, почв, продуктов питания вредными химическими веществами, вымирание многих видов растений и животных, снижение биоразнообразия в результате деятельности растущего народонаселения планеты. Академик РАН К.Я. Кондратьев на Межпарламентской Ассамблее стран-участников СНГ (апрель, 1995 г.) заявил: "...пока мы вели долгие споры о том, какие меры следует предпринять, чтобы предотвратить наступающий экологический кризис, он уже наступил". Осознание этого факта звучало и на первом Всероссийском съезде по охране природы в июне 1995 года [30].

В результате научно-технического прогресса, проникшего во все области человеческой деятельности, усиливается процесс химизации сельского хозяйства, который неразрывно связан с интенсивным применением эффективных удобрений, а также агротехнических и биологических средств защиты и обработки сельскохозяйственных культур. Известно, что уже к 2000 году производство химических веществ в мире возросло примерно в 2 раза за прошедшее десятилетие. Уже сегодня в банке данных Chemical Abstract Services (США) имеются сведения о почти 8 млн. различных химических соединений, причем несколько десятков тысяч из этого количества находят широкое применение в многообразных сферах жизни и постоянно используются людьми [30].

К числу потенциально опасных токсикантов и в то же время наиболее востребованных в народном хозяйстве относятся пестициды. Это химические

препараты, используемые для борьбы с вредителями и болезнями растений, сорняками, микроорганизмами, вызывающими порчу сельскохозяйственной продукции, материалов и изделий, а также для борьбы с паразитами и переносчиками опасных заболеваний человека и животных [9].

По химическому составу выделяются 3 основные группы пестицидов [80]:

1. Неорганические соединения (соединения ртути, фтора, бария, серы, меди, а также хлораты и бораты).

2. Пестициды растительного, бактериального и грибного происхождения (пиретрины, бактериальные и грибные препараты, антибиотики и фитонциды).

3. Органические соединения, к которым относятся пестициды высокой физиологической активности: хлорорганические соединения (гексахлорциклогексан, гептахлор, и др.); фосфорорганические соединения (хлорофос, метилнитрофос, карбофос, и др.); производные карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовой кислот (пиримор, карбин, тиллом); нитропроизводные фенолов (нитрафен, каратан); фталимиды (гранозан, меркуран и др.); хиноны (дихлон); производные мочевины и др.

В настоящее время практически весь современный ассортимент пестицидов представлен органическими веществами.

Хлорорганические пестициды, такие как ДДТ, неправильно называемый дустом, и гамма-изомер ГХЦГ, в настоящее время запрещены к применению ввиду их сильной токсичности и мутагенности, длительному разложению в природе и способностью накапливаться в пищевых цепях.

Фосфоорганические инсекто-акарициды применяются до сих пор. Они быстро разлагаются в биологических средах, не фитотоксичны (не ядовиты для растений), обладают широким спектром действия против членистоногих – насекомых и клещей. Однако они высокотоксичны для

теплокровных и человека и к ним быстро вырабатывается устойчивость у вредителей.

Пиретрины – контактные инсектициды с быстрым парализующим действием (нокдаун-эффект). Применяются в форме аэрозолей, дустов, эмульсий и т.п. для борьбы с бытовыми насекомыми (клопы, вши, тараканы). Могут использоваться для уничтожения вредных насекомых в сельском хозяйстве и при обработке запасов, однако их действие очень кратковременно. Из-за нестабильности пиретринов к ним редко возникает резистентность. Инсектицидное действие их усиливается при добавлении различных веществ синергистов (пиперонилбутоксид, тропиталь, сезамекс и др.). Для большинства стран пиретрины – привозные, дорогие инсектициды, поэтому синтезированы аналоги этих препаратов -пиретроиды.

Синтетические пиретроиды - вещества, сходные с выделенными из растений пиретринами, сейчас представлены на рынке наиболее широко. Они гораздо менее токсичны для человека, чем предыдущая группа пестицидов, но более токсичны для насекомых и клещей. Они не накапливаются в пищевых цепях, быстро разлагаются, нефитотоксичны, но к ним также быстро вырабатывается устойчивость у вредителей.

Пестициды подразделяют по объектам применения:

- инсектициды – для борьбы с вредными насекомыми;
- акарициды – против клещей;
- нематициды – против нематод;
- родентициды – против грызунов;
- фунгициды (антисептики) – против грибов;
- антибиотики (антисептики, бактерициды) – против бактерий;
- гербициды – средства борьбы с сорной растительностью;
- арборициды – против сорной древесной растительности и многие

другие группы препаратов.

В качестве инсектицидов для борьбы с членистоногими используют главным образом фосфорорганические соединения, синтетические пиретроиды и, частично, в основном в Африке, Китае и Южной Азии, хлорорганические соединения, такие, как ДДТ и линдан (линдан - 98-100%-ный g-изомер гексахлорциклогексана, гексахлоран - техническая смесь изомеров гексахлорциклогексана, содержащая 12-13% g-изомера).

Инсектициды по характеру действия в зависимости от способа поступления в организм подразделяются на:

контактные - проявляющие свое действие при соприкосновении с насекомыми (керосиновая эмульсия, бордоская жидкость, хлорокись меди);

кишечные - действующие при попадании в желудочно-кишечный тракт (соединения мышьяка, фтора и бария, фосфорорганические соединения);

системные - проникающие в растение и транслоцирующие в нём, вызывающие гибель вредителей при питании соком обработанных растений;

фумиганты - химические вещества, проникающие в организм насекомых и животных через дыхательные пути в виде газа или пара. К ним относятся и инсектоакарициды фумигантного действия, которые так же вызывают отравление вредных насекомых и клещей при поступлении через органы дыхания.

Пестициды выпускают в разнообразных препаративных формах, что влияет на их общую токсичность. В настоящее время сокращен выпуск дустов, разработаны новые формы в виде концентратов эмульсий, смачивающихся порошков, растворимых порошков, гранулятов, микрокапсул.

Разнообразны способы применения пестицидов: опыливание, опрыскивание, фумигация, рассев или внесение гранулированных препаратов и т.п.

Но, наряду с позитивным действием этих химикатов, имеется множество отрицательных сторон воздействия пестицидов. Многолетнее применение

ксенобиотиков в огромных масштабах во всех странах мира привело к нарушению равновесия в окружающей среде, возникновению хронических отравлений, стертых форм интоксикации, повышению уровня общей заболеваемости, снижению работоспособности, развитию отдаленных эффектов и другим вредным последствиям [97]. Число отравлений в год, по данным ВОЗ, составляет 500 000, из них более 5 000 случаев оканчиваются смертельным исходом. Неблагоприятному воздействию пестицидов подвергаются не только лица, непосредственно работающие с ними, но и проживающие или работающие вблизи обрабатываемых участков, занятые уходом за посевами, сбором и переработкой урожая, содержащего остаточное количество химикатов. Не исключается возможность попадания данных химических соединений в пищевые продукты растительного и животного происхождения [94,106]

Большую опасность с точки зрения возможного загрязнения пищевых продуктов пестицидами представляет почва, которая подвергается значительному воздействию. В результате ее загрязнения экотоксинами, она становится, по сути дела, их кладовой, чему способствует стабильность пестицидов, приводящая к постоянному накоплению в растениях и т.д.[94,106].

Объектом циркуляции инсектицидов в окружающей среде является атмосферный воздух. Такие агротехнические приёмы, как аэрообработка посевов, механическое опрыскивание и другие способы интенсивно загрязняют атмосферный воздух и др. Облако пестицидов в ряде случаев воздушными потоками может уноситься на большие расстояния от мест обработки или оседать на почву и водоёмы, токсически действуя на людей, непосредственно не контактирующих с этими соединениями. При изучении гигиенических условий применения некоторых пестицидов отмечено загрязнение ими воздуха окружающей зоны, а также накопление этих соединений в почве в течение 6-8 мес.[96,99].

Инсектициды, поступающие в водоёмы, нарушают процессы самоочищения и влияют на кислородный режим воды, тем самым, ограничивают водопользование и ухудшают санитарные условия жизни населения[96].

Диагностика острых и хронических отравлений пестицидами, в частности инсектицидами, выявление ранних изменений в организме представляет значительные трудности. Это обусловлено отсутствием в большинстве случаев специфических признаков интоксикаций и преобладанием стёртых форм отравления с нечётко выраженной симптоматикой. Последнее объясняется преимущественным воздействием малых доз инсектицидов. Диагностика интоксикации затруднена ещё и потому, что в сельском хозяйстве, наряду с отдельными препаратами, широко применяются их смеси. Кроме того, в течение сезона работающие могут подвергаться последовательному воздействию различных веществ, что создаёт опасность комбинированного влияния. Предпосылкой для правильной диагностики интоксикации пестицидами могут служить точное знание природы химического состава, количество и продолжительность воздействия при контакте [15,31,32].

При воздействии химических соединений чрезвычайно важно одновременно учитывать как анамнестические данные, так и объективно выявляемую клиническую симптоматику, сопоставляя их с данными лабораторных исследований.

При острой интоксикации пестицидами в дозах  $1/5$  и  $1/10$  от  $LD_{50}$  можно выделить несколько стадий. Так, стадия первичных реакций, в зависимости от уровня токсичности пестицида, длится 3-7 дней и характеризуется появлением первых признаков повреждения, более выраженных на ультраструктурном уровне [16,18,57]. Стадия адаптации резистентности продолжается 7-14 суток в зависимости от индивидуальных особенностей организма и характера токсического действия. Стадии

компенсации и декомпенсации развиваются в течение 3-4 месяцев при хронической интоксикации дозами 1/100 и 1/500 от LD50 и характеризуются сочетанием механизмов нарушения и коррекции в соотношении, зависящем от степени токсичности вещества и индивидуальной резистентности организма.

С точки зрения токсического действия ядохимикатов на организм большую опасность представляют ксенобиотики второго типа. Так, высокие дозы ФОС вызывали нарушения в углеводном и энергетическом обмене [71,78], интенсификацию ПОЛ [71,100], что важно учитывать в токсикологических и патофизиологических исследованиях, при выявлении характера воздействия и установлении безвредных для организма уровней воздействия химических средств защиты растений.

Многочисленные исследования [5,46,50] выявили влияние пестицидов практически на все виды обмена веществ. Так, их воздействие приводит к изменению энергетического обмена, проявляющееся нарушениями уровня макроэргов, пировиноградной и молочной кислот, замедлением синтеза нуклеиновых кислот и белка, нарушением углеводного и липидного обменов, интенсивным накоплением метаболитов [78,123].

Установлено также, что воздействие пиретроида дециса приводит к накоплению концентрации ПВК и МК в крови на 25-27% и снижению активности общей ЛДГ в 1,26-1,6 раза [10]. Характерные изменения в углеводном обмене свидетельствуют об усилении аэробного гликолиза и нарушении интенсивности окислительно-восстановительных процессов. Избыток недоокисленных продуктов углеводного обмена способствует метаболическому ацидозу и, следовательно, усилению токсического эффекта пестицида группы пиретроидов – дециса.

Известно, что некоторые пестициды угнетают неспецифическую реактивность иммунитета, что сопровождается снижением комплиментарной

активности сыворотки крови и перераспределением сывороточных белков [10].

Обладая широким спектром нейрогуморальных характеристик, данные химические соединения блокируют систему передачи нервных импульсов, стимулируют развитие в период беременности отклонений в тканевой структуре плода [10].

Современные данные свидетельствуют о том, что при любых патологических воздействиях на организм особое место занимают нарушения окислительно-восстановительных процессов с тем или иным развивающимся типом гипоксии. Имеются указания на то, что возникающие при этом местные изменения носят как бы вторичный характер, поскольку ранние проявления первичных нарушений процессов энергообмена обнаруживаются в ЦНС [13]. При воздействии некоторых видов пестицидов отмечается торможение гликолиза и дыхания, нарушение обмена свободных нуклеотидов – АТФ, АДФ, нарушение обмена биогенных аминов [38,78,123].

Известно, что в печени, как в центральном органе детоксикации, происходит метаболизм химических соединений, и клетки печени становятся мишенью, как для самих пестицидов, так и для их метаболитов. В результате этого в печёночных клетках могут происходить изменения от тончайших ультраструктурных до глубоких патологических [129,130]. Они могут быть обратимыми и зависят от дозы и продолжительности действия химического агента.

Имеются многочисленные данные о том, что ксенобиотики даже в пороговых дозах оказывают повреждающее воздействие на функциональную деятельность различных органов и систем, в том числе и на сердечно-сосудистую. Однако, вопросы, касающиеся влияния пиретроидов на сердце, в литературных источниках освещены еще недостаточно.

## **1.2. Кардиотоксическое действие некоторых видов пестицидов**

Сердечно-сосудистая патология сегодня занимает ведущее место в структуре причин смертности населения всего земного шара. Известно, что одной из этиологических причин возникновения заболеваний сердца является токсический фактор [17,44,95].

Клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что длительное воздействие пестицидов на организм увеличивает частоту и усугубляет течение заболеваний сердечно-сосудистой системы – коронарной недостаточности, гипертонической болезни, атеросклероза сосудов [10,16,17,18].

Так, Гадалина И.Д. и соавт. [26] подтверждают возможность поражения сердечно-сосудистой системы даже при действии малых доз пестицидов дитиокарбаматного ряда и развитие наиболее распространенной формы патологии сердца – атеросклероза. При этом важное значение приобретает выявление ранних метаболических сдвигов, предшествующих доклинической, преморбидной стадии атеросклероза, когда отсутствуют выраженные морфологические нарушения. Изменения в сердце могут быть обусловлены нарушением как регуляторной деятельности нервной системы, так и биохимических процессов в миокарде и сосудах. Авторы данной научной статьи пришли к выводам, что:

- сульфокарбатион К при длительном пероральном введении половозрелым животным приводит к нарушению метаболизма сердечной мышцы, изменению сократимости и электролитного баланса

- пестицид вызывает биохимические изменения, характерные для ранних проявлений атеросклероза, причём меньшая доза пестицида дает более выраженный атерогенный эффект.

- при ингаляционном поступлении данного пестицида влияние на сердечно-сосудистую систему животных менее сильное, чем при пероральном.

Проведенные исследования [55,77] показали, что хлорорганические пестициды (ДДТ, линдан и алдрин), фосфоорганические соединения (хлорофос) и производный карбаминовой кислоты (севин) влияют на развитие и течение экспериментально вызываемых патологических состояний сердечно-сосудистой системы – питуитриновой коронарной недостаточности, адренало-кофеинового миокардита и холестерина атеросклероза. Большой способностью к развитию названных патологических процессов обладают стойкие кумулятивные хлорорганические соединения. Наименее выраженное влияние из всех исследованных пестицидов оказал хлорофос. Установлена определённая зависимость эффекта от дозы пестицидов и времени их воздействия.

Довжанский И.С. и соавт. в своём научном труде [35] пришли к выводам том, что нарушение липидного обмена и связанный с ним ранний атеросклероз могут быть использованы в качестве прогностического критерия развития интоксикационного синдрома, вызванного группой 2,4 –Д (хлорфеноксипроизводные) и фосфоорганическими пестицидами. Группа учёных заключила также, что одним из первых механизмов повреждения клеточных мембран при хронической интоксикации пестицидами являются процессы перекисного окисления липидов при недостаточной антиоксидантной защите.

В работе Щицковой А.П. и соавт. [101] также исследовались атерогенные свойства пестицидов, которые, вызывая характерные закономерности в нарушении липидного обмена, ускоряют развитие и отягощают течение атеросклероза.

Результаты проведенных Михайловой О.Г. и Ивановым Ю.В. биохимических и цитологических исследований [63] при интоксикации пестицидом сумилекс позволяют считать, что выявленные нарушения в обмене липидов и углеводсодержащих биополимеров являются признаками обратимой ранней долипидной стадии атеросклероза, которая при

определенных условиях может перейти в атеросклеротический процесс в организме.

В своей статье Абрамов Б.Д. [1] отмечает необходимость ускорения процесса прогнозирования отдаленных последствий действия пестицидов на сердечно-сосудистую систему и своевременного выявления факторов внешней среды в этиологии, патогенезе и профилактике заболеваний. Однако, данная проблема, как подчеркивает автор, не могла быть на том этапе окончательно решенной. Ибо первые признаки кардиотоксического действия малых доз, близких к пороговым, выявляются лишь к 6-8 месяцам от начала эксперимента. При этом патологическое его действие трудно отличить от естественных нарушений, связанных со старением организма животных.

Попович М.И., Голиков М.А. [78,79] в своем научном труде отмечают, что под действием смеси пестицидов происходит значительное уменьшение содержания АТФ в сердцах животных. Авторы констатируют противоречивость исследований о влиянии пестицидов на изолированную фракцию саркоплазматического ретикулума скелетов мышц: одни и те же пестициды в одном случае стимулируют поглощения ионов кальция, в другом – существенно подавляют. Поэтому представляется актуальным изучение функционального состояния системы  $Ca^{2+}$  насоса сердца при токсическом воздействии пестицидов [113].

Морфогистохимические и электронно-микроскопические исследования позволили Щицковой А.П. и соав. [101] создать относительно объективную картину состояния элементов сердечно-сосудистой системы с определением дозовой и временной зависимости действия пестицидов. Как показывает практика, при высоких дозах вводимых химических веществ развиваются стереотипные гетерогенные нарушения структуры и функции клеток, сосудистые и микроциркулярные расстройства. При низких дозах пестицидов выявлены различия в особенностях их биологического действия

на сердце в зависимости от химического строения препаратов. Снижение активности АТФ, развитие очагового склероза в миокарде, нарушение ультраструктуры миокардиоцитов свидетельствуют об изменениях энергетического баланса в миокарде. Биохимические исследования, проведенные группой авторов, установили рост активности ЛДГ в миокарде на 90-й день интоксикации пестицидом, уменьшение уровня ЛДГ в сыворотке крови, что свидетельствует об определенных нарушениях и перестройке биоэнергетических процессов в кардиомиоцитах.

Анализ состояния ультраструктур миокарда у животных при воздействии большой концентрации пестицидов показал, что миокард функционирует в условиях заметного напряжения энергетических ресурсов. Повреждение митохондриальных мембран (как наружных, так и внутренних) влечет за собой нарушения окислительного фосфорилирования, утилизации АТФ миофибриллами и др. Эти изменения, в свою очередь, приводят к снижению энергии сокращения миофибриллярного аппарата, нарушению возбуждения, связанного с сокращением и расслаблением миокарда. Энергетическая недостаточность компенсируется за счет развития гигантских форм митохондрий, гипертрофии миофибрилл [101].

Иваницкий В.А. [37] пришел к выводу, что адаптационная перестройка симпато-адреналовой системы, обеспечивающая приспособление миокарда к длительному влиянию пестицидов, в то же время может вызывать нарушение трофических процессов в ткани.

Вендило М.В. [18] в своей научной статье сделал выводы о том, что хроническая интоксикация пестицидами вызывает изменения ультраструктуры миокарда экспериментальных животных; в основе механизма действия препаратов лежат процессы, которые следует расценить как капилляро-паренхиматозную дистрофию, обусловленную нарушением сосудисто-тканевых отношений, изменением гематопаренхиматозного

барьера и внутриорганных гемодинамических процессов; выраженность изменений в миокарде зависит от дозы препарата.

Ахмерова А.А. [8] отмечает, что наряду с патологическим процессом в паренхиме, наблюдались изменения в строении органов в виде клеточных инфильтратов в сердце. Малые дозы и концентрации пестицидов не вызывали клинических проявлений отравления. В то же время в организме животных обнаружено возникновение защитно-приспособительных реакций, а при длительных опытах – и морфологических изменений. При действии малых доз и концентраций изменения имели неспецифический и обратимый характер.

Коллектив авторов научной статьи [7,10,103] подтверждает факт влияния пиретроидов, в частности дельтаметрина, на сердечно-сосудистую систему через периферическую нервную систему. Пестициды увеличивают высвобождение катехоламинов из синаптических нервных окончаний; обладают прямым положительным инотропным действием на миокард; способны проникать через плацентарный барьер, вызывая структурно-метаболические нарушения в тканях плаценты, оказывая токсическое действие на плод.

В связи с вышеизложенным, формирование единой политики, направленной на повышение урожайности хлопчатника, основной сельскохозяйственной культуры Узбекистана, должно основываться на надежной защите растений от вредителей, болезней и сорняков путем применения высокоэффективных, малотоксичных, экологически безвредных химических и биологических средств.

В настоящее время в сельско-хозяйственном производстве в качестве инсектицидов широко применяют синтетические аналоги природных пиретринов – пиретроиды.

Несколько слов о том, что представляют собой пиретроиды [51].

Пиретроиды, синтетические эфиры хризантемовой кислоты, аналоги пиретринов. Получают взаимодействием хлорангидрида хризантемовой кислоты со спиртовой компонентой в присутствии третичных аминов или переэтерификацией этилового спирта хризантемовой кислоты в присутствии натрия. Наиболее токсичные для насекомых соединения найдены среди эфиров циклопентенолонов, замещенных бензиловых спиртов и N-оксиметилимидов. На основе пиретроидов выпускаются препараты : аллетрин, фуретрин, циклетрин, бартрин, диметрин, неопинамин, которые применяют в основном для борьбы с бытовыми насекомыми, обычно в виде аэрозолей.

Пиретрины – смесь сложных эфиров (+)-транс-хризантемовой и (+)-транс-пиретриновой кислот с замещенным (+)-пиретролоном; инсектициды, содержащиеся в некоторых видах ромашки вида пиретрум. Оптически и геометрически активные жидкие бесцветные высококипящие соединения, легко гидролизующиеся щелочью, устойчивы в слабокислой среде, легко разлагаются при действии света, влаги и воздуха. Токсичность пиретринов ЛД<sub>50</sub> перорально для крыс 200-2600 мг/кг. Сопутствующие вещества удаляют осаждением, адсорбцией на угле или вымораживанием с последующей фильтрацией. Технический 25%-ный экстракт содержит 10% пиретрина I, 9% пиретрина II, 3% цинерина I, около 3 % цинерина II и следы жасмолинов. Соотношение компонентов в смеси и токсичность для теплокровных животных могут изменяться в зависимости от сорта цветков, условий роста растения, обработки во время экстрагирования или отгонки растворителя.

Несмотря на высокие коэффициенты видовой чувствительности, нельзя исключать возможное вредное воздействие пиретроидов на организм человека, в частности, на сердечно-сосудистую систему.

В сельском хозяйстве контакт с пестицидами бывает особенно интенсивным и возникает необходимость в более целенаправленном и систематическом медицинском осмотре за состоянием здоровья работающих

с использованием в основном специфических методов лабораторной диагностики. При обобщении литературных данных интоксикации пестицидами нам удалось выяснить токсическое действие их на организм. Из этого вытекает важность изучения общих механизмов токсичности, которые, в конечном счете, определяют характер патологического процесса и клиническую картину отравления. Имея достаточно подробное представление о механизме биологического действия пестицидов на организм, познав механизмы токсического действия данного химического вещества, мы можем вплотную подойти к разработке патогенетического обоснования профилактики, диагностики и лечения вызванных интоксикаций.

Учитывая всё вышеизложенное, применение химических средств в народном хозяйстве порождает необходимость выявления и внедрения в сельскохозяйственную практику новых избирательных инсектоакарицидов, эффективных для насекомых в малых дозах и малотоксичных для теплокровных животных и человека, а также разработку профилактических мероприятий, направленных на безопасное применение пестицидов.

В этом плане перспективным является инсектоакарицид Вантекс, краткая физико-химическая характеристика которого представлена в следующем разделе.

### **1.3. Физико-химические свойства и токсикологическая характеристика Вантекса**

Препарат относится к пестицидам нового поколения – пиретроидам. Широко используется в хлопководстве Республики Узбекистан в качестве инсектоакарицида.

Вантекс 60г/л предлагается фирмой Дау АгроСаенс (США).

Действующее вещество: гамма-цихалотрин, получают из инсектицидно-активных изомеров лямбда-цихалотрина.

Химическое название: циклопропанкарболовая кислота, 3-(2-хлоро-3.3.3-трифторо-1-пропенил)-2,2-диметил,циано-(3-феноксифенил)метиловый эфир. Молекулярная масса 449,854. Химически чистый гамма-цихалотрин представляет собой твёрдое вещество белого цвета без запаха с температурой плавления: 55,6°C, давление паров  $3,45 \times 10^{-7}$  Па (при 20°C). Растворим в воде, органических растворителях. Не огнеопасен, не взрывоопасен, не окисляется. Температура самовоспламенения 398°C.

Физико-химические свойства препаративной формы.

Вантекс содержит 60 г/л действующего вещества, остальное – сокомплемента и растворитель. Представляет собой жидкость бежевого цвета с запахом ароматического растворителя. Не взрывоопасна, точка возгорания больше 93°C, температура самовозгорания больше 400°C, рН 5,57. Относительная плотность 1,014 г/мл при 20°C. Продукт изготовлен на основе воды и сам является водной суспензией в микрокапсулах.

Рекомендуемая норма расхода и способ применения: наземное опрыскивание в период вегетации.

Метаболизм в объектах окружающей среды.

Поведение препарата в почве происходит тремя путями:

- фотодеградацией, когда при опрыскивании почвы лямбда-цихалотрин быстро разлагается с периодом полураспада 2 дня при искусственном освещении и 30 дней – при естественном освещении;

- микробиологической деградацией, при которой лямбда-цихалотрин быстро биodeградирует в различных типах почв с периодами полураспада 22 и 82 дня соответственно. Основные пути деградации – гидролиз и гидроксикация. Первоначальные продукты деградации разлагаются в аэробных условиях в почве и минерализуются до CO<sub>2</sub>;

- химической деградацией, являющейся в основном результатом микробиологической активности.

Лямбда-цихалотрин практически не мигрирует в почве за счёт прочного закрепления почвенно-поглощающим комплексом. Опыты, проведенные на 4-х типах почв (песчанная, супесчанная, суглинистая, глинистая), показали отсутствие вертикальной миграции лямбда-цихалотрина в полевых условиях.

Поведение в воде.

Проведенное исследование метаболизма лямбда-цихалотрина на хлопчатнике препарата в сельхозкультурах происходит первоначально из-за разложения эфирных связей. Кроме того, происходит фотообусловленная изомеризация.

На основании экспертизы научного досье фирмы установлено, что Вантекс по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном поступлении относится к веществам 3 класса опасности (СанПиН № 0059-96).

Гигиенические нормативы и регламенты применения препарата:

Допустимая суточная доза (ДСД)- 1,2мг/кг.чел.сутки или 0,04мг/кг.

ПДК в воде водоёмов-0,001мг/л.

ПДК в воздухе рабочей зоны-0,1мг/м.куб.

ПДК средне-суточное в атмосферном воздухе населённых мест 0,003мг/м<sup>3</sup>.

Срок выхода на обработанное поле - 10суток.

Санитарно-защитная зона (СЗЗ)-100метров.

При изучении кумулятивных свойств препарата (методом субхронической токсичности по Лиму) в условиях многократного введения его белым крысам показали, что в связи с отсутствием гибели животных препарат относится к веществам, не обладающим материальной кумуляцией, но установлены физиологические и биохимические сдвиги ряда показателей. Отмеченные изменения позволили заключить, что пиретроид обладает кумулятивными свойствами функционального характера.

При изучении сенсibiliзирующих свойств Вантекса выявлено, что препарат относится к веществам, не обладающим аллергенными свойствами.

Результаты полученных исследований по изучению отдалённых эффектов действия Вантекса показали, что пестицид не оказывает гонадотоксического, эмбриотропного и мутагенного эффектов действия на организм белых крыс.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика экспериментального материала

На основании экспертизы научного досье фирмы установлено, что Вантекс по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном поступлении относится к веществам 3 класса опасности (СанПиН № 0059-96). Средне-смертельная доза препарата (LD50), установленная для крыс, составляет 820 мг/кг массы тела.

Исследование проведено на 336 половозрелых белых крысах- самцах массой 180-200 грамм, содержащихся на обычном рационе вивария. Проведено 2 серии экспериментов: острая и хроническая. Для воспроизведения модели интоксикации была использована препаративная форма Вантекса, которая вводилась внутрижелудочно. В каждой серии эксперимента животные были поделены на 4 группы, трем из которых препарат вводился в различной дозировке, четвертая, являясь контрольной, получала 0,9% раствор NaCl.

В первой серии (острой) препарат вводился внутрижелудочно однократно в дозах 1/5 от LD50 (что соответствует 164 мг/кг.), 1/10 от LD50 (82 мг/кг) и 1/50 от LD50 (16,4 мг/кг) и 4 группа - контроль. Забой производился через 2, 24, 48 и 72 часа, а также на 7 и 14 сутки.

Во второй серии экспериментов (хронической) белые крысы получали пестицид внутрижелудочно, ежедневно, 6 раз в неделю на протяжении всего опыта в дозах 1/100 (8,2 мг/кг), 1/500 (1,64 мг/кг), 1/1000 (0,82 мг/кг) от LD 50 и 4 группа служила контролем. Забой производился через 14 суток, 1 месяц, 2, 3, 4 месяца и также через 1 месяц после последней затравки.

Материалом для исследования явилась ткань миокарда и кровь.

В установленные сроки животных забивали под легким эфирным наркозом декапитацией, в холодной комнате при температуре воздуха 0+2°C.

## Объем проведенных исследований

№	НАИМЕНОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ	КОЛИЧЕСТВО ПРОВЕДЕННЫХ АНАЛИЗОВ	
		В КРОВИ	В ТКАНИ МИОКАРДА
1.	Диеновые конъюгаты ( ДК )	168	24
2.	Триеновые конъюгаты ( ТК )	168	24
3.	Малоновый диальдегид ( МДА)	168	24
4.	Супероксиддисмутаза (СОД )	168	-
5.	Каталаза	168	-
6.	Молочная кислота ( МК )	168	24
7.	Пировиноградная кислота ( ПВК )	168	24
8.	Лактатдегидрогеназа (ЛДГ )	168	-
9.	$\alpha$ -Гидроксобутират-дегидрогеназа ( $\alpha$ -ГБД )	168	-
10.	Средне-молекулярные пептиды (СМП)254	168	-
11.	Средне-молекулярные пептиды (СМП)280	168	-
12.	Парацетимольный тест ( ПТ )	168	-
13.	Аланин-аминотрансфераза (АлАТ )	168	-
14.	Аспартат-аминотрансфераза (АсАТ )	168	-
15.	Аденозин-монофосфат (АМФ)	-	168
16.	Аденозин-дифосфат (АДФ)	-	168
17.	Аденозин-трифосфат (АТФ)	-	168
Всего		2352	624
Итого проведено анализов			2976

## 2.2. Методы исследования

Определение интенсивности процесса ПОЛ в сыворотке крови и митохондриях сердца.

Об интенсивности процесса перекисного окисления липидов в сыворотке крови и ткани сердца экспериментальных животных судили по содержанию диеновых и триеновых конъюгатов, а также малонового диальдегида. Содержание ДК и ТК в сыворотке крови определяли методом Гаврилова В.Б. и Мишкорудной М.М.[24].. Принцип метода заключается в экстракции ДК и ТК смесью гептан-изопропанола в кислой среде с последующим измерением оптической плотности на спектрофотометре СФ - 26 при длине волны 232 нм. Содержание конъюгатов рассчитывали в относительных единицах на мл сыворотки крови и на мг митохондриального белка..

Содержание МДА в сыворотке крови определяли по методу Л.И. Андреевой и соавт.[3]. Расчёт продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой производили с учётом коэффициента молярной экстинкции МДА, равного  $1,56 \cdot 10^5$  моль

$$A = \frac{E_{оп} \cdot 10^6 \cdot 4 \text{ мл.}}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,3 \text{ мл.}} = E_{оп} \cdot 85,47$$

где А – содержание МДА (в мкмоль/л или нмоль/мл), 4 мл – объём бутанольной фазы, 0,3 мл – объём сыворотки и пересчитывали на мл сыворотки крови и на мг митохондриального белка.

### **Определение активности ферментов антиоксидантной системы**

Определение активности супероксиддисмутазы в крови.

Принцип метода основан на способности фермента СОД тормозить реакцию восстановления нитрозамина синего в щелочной среде [65]. Снимали на ФЭК при длине волны 535-545 нм в кювете толщиной 10 мм. Расчёт

проводили по проценту торможения (Т% восстановления нитрозамина синего):

$$T\% = \frac{E_k - E_o}{E_k} \cdot 100$$

Где  $E_k$  – показания спектрофотометра контрольной пробы.

$E_o$  – показания спектрофотометра опытной пробы.

#### Определение активности каталазы в крови

Принцип метода основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибденовой кислоты стойкое окрашивание. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре при длине волны 410 нм против контроля.

Активность каталазы в крови (Е) определяли по формуле:

$$E = (A_{\text{хол}} - A_{\text{опыт}}) \cdot 22,2 \text{ мл.}$$

#### **Определение активности аминотрансфераз в сыворотке крови.**

Активность ферментов аспартат-аминотрансферазы (АсАТ) и аланин-аминотрансферазы (АлАТ) определяли с помощью тест наборов фирмы "Lachema" (Чехия). Принцип метода [132] заключается в том, что АлАТ катализирует реакцию между L-аланином и 2-оксоглутаматом, в результате которой они превращаются в L-глутамат и соль пировиноградной кислоты, а АсАТ катализирует реакцию между L-аспартатом и 2-оксоглутаматом, в результате которой они превращаются в L-глутамат и оксалоацетат.

#### **Исследование степени эндогенной интоксикации**

Об эндогенной интоксикации в организме экспериментальных животных судили по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП) и парамецийному тесту (ПТ).

Определение содержания СМП проводили методом Габриэляна Н.И. и соавт. [23]. Предлагаемый способ заключается в осаждении 10 %

трихлоруксусной кислотой грубо дисперсных белков с последующей детекцией элюирующей фракции при длине волны 254 (общая фракция) и 280 нм (СМП, сохраняющие ароматические аминокислоты). Уровень «средних молекул» во всех сериях исследований выражали в условных единицах, количественно соответствующих данным экстинкции, на мл сыворотки крови.

Определение степени токсичности сыворотки крови определяли по парамециальному тесту методом Пафомова Г.А. и соавт. [72]. Он заключается в том, что в меланжере для эритроцитов смешивается 0, 01 мл сыворотки крови и 0, 01 мл взвеси, содержащей от 8 до 10 парамеций. Определяли время гибели половины парамеций и выражали его в секундах.

### **Определение показателей углеводного обмена**

**Определение содержания молочной кислоты.** Содержание молочной кислоты (МК) в сердечной ткани определяли по методу Хохорста [127]. Принцип ферментативной реакции состоит в том, что в присутствии лактатдегидрогеназы (ЛДГ) молочная кислота переходит в пировиноградную (ПВК), причем связывание образующегося в ходе реакции пирувата гидразин-глициновым буфером свидетельствует о полном окислении лактата. Образование восстановленной формы НАД, эквимолярное количеству окисленного лактата, регистрировали на спектрофотометре «Hitachi-330» (Япония) при длине волны 340 нм. Количество МК выражали в мкмольях на 1 г. ткани.

$$\Delta E \cdot V \cdot K$$

$$X = \frac{\Delta E \cdot V \cdot K}{6,22}$$

$$6,22$$

где V = 2, 45; K = 22,5

**Определение содержания пировиноградной кислоты.** Содержание пировиноградной кислоты (ПВК) в сыворотке крови, миокарде определяли по методу Цоха и Лампрехта [116]. Принцип ферментативной реакции состоит в том, что в присутствии ЛДГ пируват восстанавливается до лактата по реакции:



Количество использованного в реакции пирувата эквивалентно количеству НАДН, убыль которого регистрировали на спектрофотометре «Hitachi-330», при длине волны 340 нм. Количество ПВК выражали в мкмольях на 1 г ткани.

$$X = \frac{\Delta E \cdot V \cdot K}{6,22}$$

$$V = 2,1, K = 12,44$$

**Определение активности лактатдегидрогеназы и  $\alpha$ -гидроксибутират-дегидрогеназы**

Определение активности ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД проводилось при помощи тест наборов OY MEDIX AB, соответствующие рекомендациям Скандинавского комитета по ферментам [149]. Из пяти лактатдегидрогеназных изоферментов ЛД1-ЛД5 в сердечной мышце имеются ЛД1-ЛД2. Все пять изоферментов имеют одинаковое сродство с пируватом, при этом ЛД1 и ЛД2 имеют самое большое сродство с 2-оксимасляной кислотой. Характерную для сердца концентрацию изоферментов ЛД1-ЛД2 определяли измерением активности ЛД, применяя 2-оксибутиратную кислоту в качестве субстрата (ГБД определение). Определяли уменьшение абсорбции в минуту при 340 нм.

Вычисляли ЛД и ГБД активность с помощью формулы реакции:

$$7235 \cdot \Delta A_{340}/\text{мин} = (U/I) \text{ ME/л, где}$$

$\Delta A_{340}$  - коэффициент молярной абсорбции, равный  $6220 \text{ л мол}^{-1}\text{см}^{-1}$ -

### **Определение содержания компонентов адениннуклеотидной системы в сердечной ткани**

Содержание компонентов адениннуклеотидной системы в ткани сердца определяли общепринятыми стандартными методами, используя тест-наборы фирмы Boehringer-Mannheim (ФРГ), на основе метода Лампрехта и Тротшольда [132]

$$X = \Delta E V K / 6,22,$$

где  $\Delta E$  – изменение оптической плотности пробы, вызванное использованием АТФ в сопряженной системе ферментативных реакций;  $\Delta E = E_4 - E_3$ ;  $V$ -конечный объем пробы в кювете;  $K$ - коэффициент разведения пробы по отношению к 1 г. ткани, в данном случае равный 41,6; 6,22-коэффициент микромолярной экстинкции восстановленной формы пиридиновых нуклеотидов.

По сумме содержаний показателей адениннуклеотидов высчитывали их суммарный пул ( $\Sigma Ad$ ). Также определяли относительный аденилатный заряд по формуле:

$$OAZ = \frac{ATP + 1/2ADP}{ATP + ADP + AMP}$$

что соответствует доле адениннуклеотидов, содержащих макроэргический фосфат. Исследования проводили на спектрофотометре Hitachi – 330 (Япония). Данные выражали в мкмоль г / ткани.

### Морфологическое исследование сердечной ткани.

Для светооптических исследований сердечную ткань экспериментальных животных фиксировали в 10%-ном растворе формалина на буферном фосфате (рН=7,3) и заливали в парафин. Срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологический анализ срезов сердца проводили на бинокулярном микроскопе фирмы «Leica» (Германия).

Для электронно-микроскопического исследования взятые у животных органы промывались в изотоническом растворе KCl, после чего ткани резались на кусочки размером 1 мм<sup>3</sup>, погружались в фиксирующий раствор глутарового альдегида. Фиксируемые ткани помещались в холодильник на 1 сутки. После тщательной промывки в нескольких сменах фосфатного буфера (рН – 7,4) проводилась вторичная фиксация материала в 1%-ой осмиевой кислоте (OsO<sub>4</sub>). Фиксированную ткань обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, абсолютном спирте и ацетоне. Образцы заливали в эпоксидную смесь эпонаралдита и полимеризовали в термостате при температурах 37; 45; 56 С. Из полученных блоков на ультрамикротоме LKB (Швеция) готовили ультратонкие срезы, которые поэтапно контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Срезы, монтированные на сеточках, просматривали в электронном микроскопе JEM 100 SX (Япония) при ускоряющем напряжении в 80-100 kV.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли стандартными методами вариационного анализа с использованием критерия Стьюдента-Фишера.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Перекисное окисление липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты у экспериментальных животных при острой и хронической интоксикации пестицидом Вантекс

Одним из неспецифических проявлений общего токсического действия пестицидов является активизация мембранодеструктивных процессов, которая, прежде всего, происходит вследствие увеличения образования свободных радикалов в ответ на воздействие тосикантов, что, в свою очередь, вызывает интенсификацию процессов ПОЛ в биомембранах. Поэтому представляло интерес исследовать содержание продуктов ПОЛ и активности некоторых ферментов АОЗ при остром и хроническом воздействии Вантекса.

Таблица 3.1.1

Содержание МДА в сыворотке крови белых крыс при остром внутрижелудочном введении Вантекса (нмоль/мл)

Сроки исследований	Группы животных			
	I	II	III	IV-контроль
Фон	9,31±0,23	10,06±0,54	9,66±0,6	10,11±0,86
2 часа	17,78±0,17*	13,59±0,46*	12,05±0,7*	8,29±0,87
24 часа	22,22±0,29*	17,95±0,33*	13,16±0,84*	8,69±0,79
48 часов	19,91±0,34*	15,47±0,29*	12,48±0,73*	9,23±0,74
72 часа	18,55±0,25*	14,10±0,44*	10,7±0,75	9,4±1,02
7 суток	12,48±0,3*	12,05±0,62*	9,4±0,69	8,55±0,73
14 суток	9,4±0,5	8,55±0,28	8,23±0,85	19,05±1,03

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Проведенные исследования показали, что содержание МДА у животных трех опытных групп уже через 2 часа после введения Вантекса резко

повышалось по сравнению с контрольными уровнями с высокой степенью статистической достоверности (табл.3.1.1).

Через 24 часа после воздействия уровни МДА в сыворотке крови продолжали увеличиваться и составляли в первой группе  $22,22 \pm 0,29$  нмоль/мл, во второй -  $17,95 \pm 0,33$  нмоль/мл, в третьей группе –  $13,16 \pm 0,84$  нмоль/мл, при контрольных значениях  $8,69 \pm 0,79$  нмоль/мл. Через 48 часов содержание МДА в сыворотке крови всех трех опытных групп, хотя и приобретало четкую тенденцию к снижению, но продолжало оставаться на высоких уровнях.

У животных 1-й группы содержание МДА восстанавливалось только через 2 недели после введения Вантекса, у 2-й группы – через 1 неделю, в 3 опытной группе уже через трое суток изменения в содержании этого показателя были статистически не достоверны.

Содержание МДА в сыворотке крови белых крыс при длительном воздействии Вантекса повышалось к концу опыта в 1,8 раз у животных 1-й группы, у 2-й – в 1,3 раза, у 3-й группы животных – не отличалось от контрольных значений (табл.3.1.2)

Установлено, что Вантекс при однократном введении во всех трех дозах повышает содержание конъюгат с высокой степенью статистической достоверности, причем изменения в содержании ДК сохранялись в течение всего 2-х недельного периода наблюдения, в то время как содержание ТК через 3 – 7 суток после введения препарата восстанавливалось до контрольных уровней (табл.3.1.3, 3.1.4).

При длительном 4-х месячном внутрижелудочном введении Вантекса содержание ТК и ДК в сыворотке крови белых крыс 1-й опытной группы повышалось со статистической достоверностью, начиная с конца второго месяца затравки, а во 2-й группе – только к концу четвёртого месяца (табл.3.1.5, 3.1.6).

Таблица 3.1.2.

Содержание МДА в сыворотке крови белых крыс при хроническом  
внутрижелудочном введении Вантекса (нмоль/мл)

Сроки исследо- ваний	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV контроль
Фон	12,47±0,34	11,99±0,33	12,34±0,49	12,52±0,60
14 суток	15,22±0,46*	12,08±0,44	11,54±0,41	11,40±0,70
1 мес	17,44±0,44*	13,01±0,29	11,98±0,39	11,74±0,5
2 мес	18,41±0,49*	13,62±0,46	12,12±0,48	12,07±0,48
3 мес	19,07±0,46*	14,58±0,49*	11,97±0,35	12,09±0,54
4мес	23,62±0,57*	15,62±0,59*	12,07±0,43	12,31±0,69
1 мес.после последней затравки	16,69±0,35*	11,96±0,53	12,02±0,36	11,74±0,49

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Таблица 3.1.3

Содержание ТК в сыворотке крови белых крыс при остром  
внутрижелудочном введении Вантекса (Е/мл)

Сроки исследований	Группы животных			
	I	II	III	IV-контроль
Фон	0,37±0,03	0,42±0,02	0,38±0,02	0,40±0,02
2 часа	0,50±0,03*	0,46±0,03*	0,40±0,03	0,36±0,03
24 часа	0,71±0,03*	0,60±0,04*	0,54±0,03*	0,41±0,04
48 часов	0,67±0,04*	0,64±0,04*	0,51±0,03*	0,39±0,04
72 часа	0,59±0,04*	0,51±0,03*	0,44±0,04	0,38±0,03
7 суток	0,48±0,03	0,45±0,03	0,43±0,03	0,42±0,03
14 суток	0,45±0,03	0,42±0,03	0,39±0,02	0,37±0,03

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Таблица 3.1.4

Содержание ДК в сыворотке крови белых крыс при остром  
внутрижелудочном введении Вантекса (Е/мл)

Сроки исследований	Группы животных			
	I	II	III	IV-контроль
Фон	1,12±0,146	1,05±0,11	1,10±0,12	1,12±0,146
2 часа	1,32±0,155	1,24±0,16	1,19±0,11	1,32±0,155
24 часа	1,51±0,213	1,38±0,201	1,24±0,18	1,51±0,213
48 часов	1,7±0,256*	1,44±0,215	1,32±0,17	1,7±0,256
72 часа	1,84±0,245*	1,6±0,24	1,51±0,19	1,84±0,245
7 суток	1,92±0,22*	1,71±0,24*	1,64±0,22	1,92±0,22
14 суток	1,36±0,178	1,29±0,18	0,97±0,104	1,36±0,178

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Таблица 3.1.5

Содержание ТК в сыворотке крови белых крыс при хроническом  
внутрижелудочном введении Вантекса (Е/мл.)

Сроки исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV контроль
Фон	0,42±0,02	0,37±0,02	0,38±0,03	0,41±0,02
14 суток	0,62±0,03*	0,44±0,03	0,35±0,02	0,37±0,03
1 мес	0,69±0,03*	0,46±0,03	0,42±0,03	0,39±0,03
2 мес	0,75±0,04*	0,51±0,03	0,45±0,03	0,42±0,03
3 мес	0,77±0,02*	0,59±0,03*	0,49±0,03	0,36±0,03
4мес	0,78±0,04*	0,67±0,03*	0,52±0,03*	0,39±0,03
1 мес.после последней затравки	0,54±0,03*	0,41±0,03	0,37±0,03	0,4±0,03

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Содержание ДК в сыворотке крови белых крыс при хроническом  
внутрижелудочном введении Вантекса (Е/мл.)

Сроки исследо- ваний	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV контроль
Фон	0,99±0,13	1,12±0,14	1,05±0,11	1,10±0,12
14 суток	1,32±0,15	1,24±0,16	1,19±0,11	1,15±0,12
1 мес	1,51±0,21	1,38±0,20	1,24±0,18	0,94±0,11
2 мес	1,70±0,25*	1,44±0,21	1,32±0,17	0,99±0,11
3 мес	1,84±0,24*	1,60±0,24	1,51±0,19	1,11±0,13
4мес	1,92±0,22*	1,71±0,24*	1,64±0,22	1,07±0,12
1 мес.после последней затравки	1,36 ±0,17	1,29±0,18	0,97±0,10	1,01±0,15

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

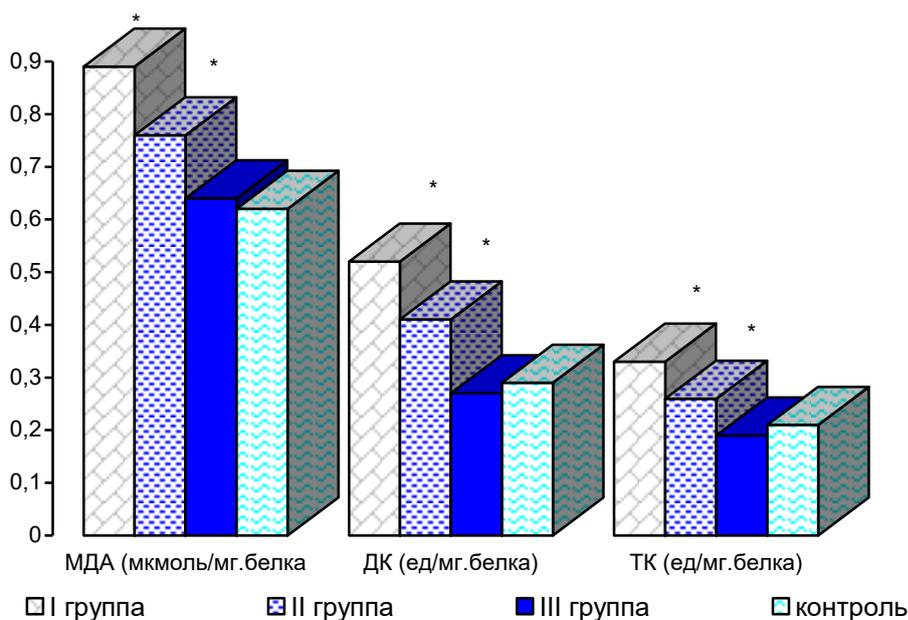
Интенсификация ПОЛ наблюдалась и в митохондриальной фракции гомогенатов сердечной ткани опытных животных после 4-х месячного хронического воздействия Вантекса. Исследования показали, что у животных 1-й группы содержание ДК, ТК и МДА значительно превышало контроль, у 2-й опытной группы изменения носили аналогичный по направленности, но менее выраженный характер, в 3-й группе животных статистически значимых изменений этих показателей не выявлено (рис.3.1.1).

Известно, что интенсивность процессов ПОЛ лимитируется ферментами АОЗ. Мы изучили активность основных её ферментов: СОД и каталазы. Проведенный нами острый эксперимент выявил значительное снижение

активности каталазы и СОД в крови через 2 часа после введения всех трех доз Вантекса. Наиболее выраженные изменения активности ферментов отмечены у животных 1-й группы, получавших препарат в дозе 1/5 от LD<sub>50</sub>. Так, через 24 часа после введения пестицида активность каталазы ингибировалась почти в 2 раза ( $p < 0,001$ ) и оставалась статистически достоверно низкой в течение недели. У животных, получавших Вантекс в дозах 1/10 и 1/50 от LD<sub>50</sub>, активность каталазы оставалась низкой в течение двух и трех суток. Активность СОД также снижалась, и изменения этого фермента были более выражены по значениям и по длительности. Так, у опытных животных 1-й группы активность СОД даже через 2 недели после введения пестицида оставалась  $15,65 \pm 0,43$  У.Е./мл, при контроле  $21,07 \pm 1,05$  У.Е./мл. (табл.3.1.7, 3.1.8)

Рисунок 3.1.1.

Содержание продуктов ПОЛ в митохондриальной фракции гомогенатов сердечной ткани белых крыс после 4 месячного хронического внутрижелудочного введения Вантекса



\*-достоверно по отношению к контролю

Таблица 3.1.7

Активность СОД в сыворотке крови белых крыс при остром  
внутрижелудочном введении Вантекса (У.Е.)

Сроки исследо- ваний	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Фон	19,75±0,46	20,64±0,89	20,09±0,86	21,38±0,57
2 часа	15,3±0,45*	17,19±0,43*	18,44±0,66	19,65±0,49
24 часа	7,61±0,55*	8,64±0,46*	12,83±1,13*	18,38±0,61
48 часов	8,12±0,49*	11,12±0,42*	13,95±0,75*	19,2±0,69
72 часа	9,58±0,49*	16,67±0,44*	17,19±0,85*	20,07±0,63
7 сут	13,94±0,45*	17,78±0,42	20,02±0,51	19,44±0,83
14 сут	15,65±0,43*	18,04±0,43	20,21±0,84	21,07±1,05

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Таблица 3.1.8

Активность каталазы в сыворотке крови при остром внутриже-  
лудочном введении Вантекса (У.Е.)

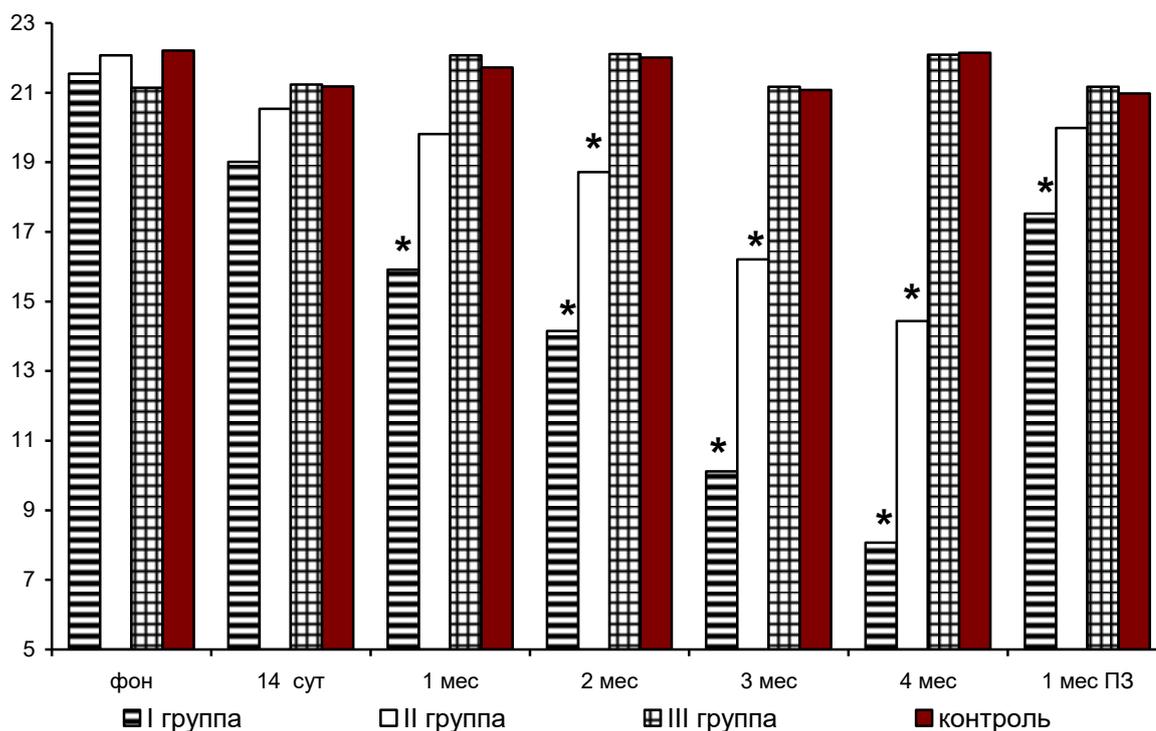
Сроки исследо- ваний	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Фон	21,11±0,67	19,24±0,74	21,04±0,72	20,65±0,82
2 часа	10,94±0,74*	16,63±0,51*	17,83±0,6*	21,07±0,82
24 часа	8,72±0,84*	13,16±0,72*	16,07±0,78*	21,53±0,88
48 часов	9,15±0,74*	14,32±0,82*	17,94±0,75	19,29±0,88
72 часа	10,23±0,94*	14,87±0,86*	19,24±1,17	20,83±1,29
7 сут	14,32±0,81*	17,96±1,27*	20,4±1,27	21,6±0,66
14 сут	20,09±0,8	19,07±0,82	21,2±0,83	19,96±0,81

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Исследование активности каталазы и СОД при хроническом воздействии Вантекса позволило установить, что состояние некоторых показателей антиоксидантной системы у животных 1-й и 2-й группы значительно угнеталось. Так, активность каталазы в крови белых крыс 1-й группы снижалась к концу первого месяца опыта до  $15,9 \pm 0,63$  мккат/мл при контроле  $21,72 \pm 0,81$  мккат/мл, а к концу четвертого месяца до  $8,07 \pm 0,55$  при контроле  $22,15 \pm 0,86$  мккат/мл ( $p < 0,001$ ). У животных 2-й группы к концу эксперимента активность каталазы в крови составила  $14,4 \pm 0,53$  мккат/мл ( $p < 0,001$ ) (рис.3.1.2)

Рисунок 3.1.2

Активность каталазы в сыворотке крови белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (мккат/мл)

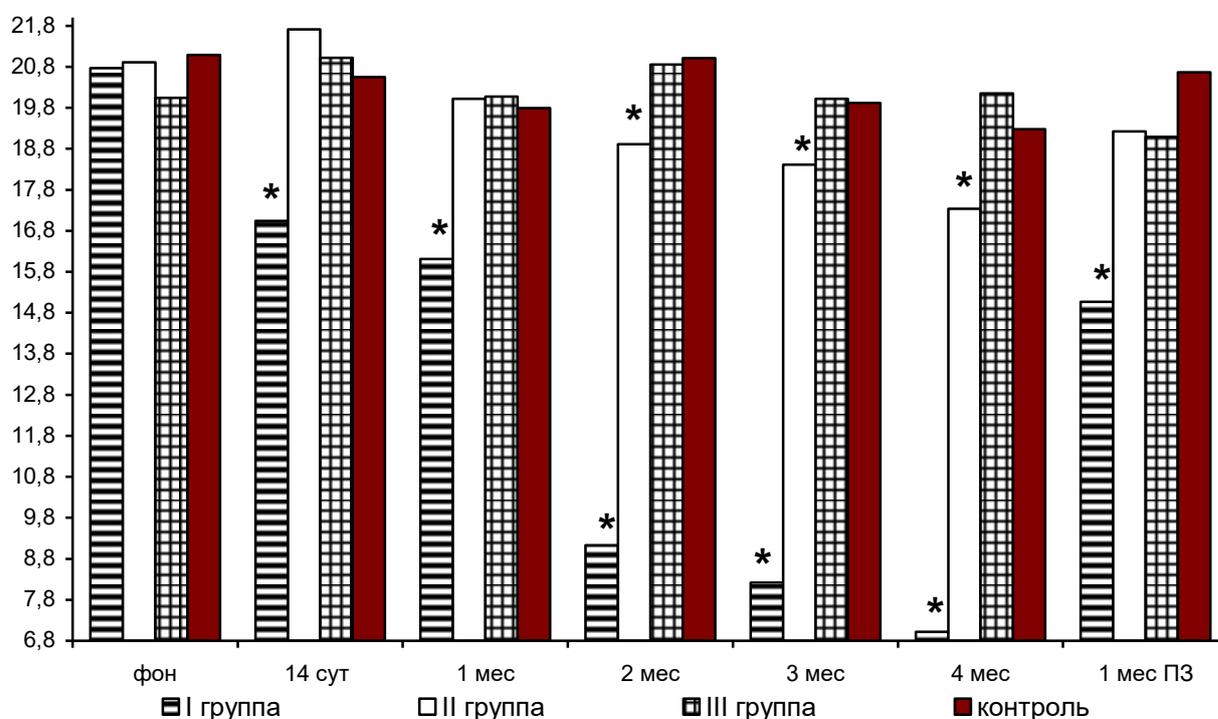


\*- достоверно по отношению к контролю

Активность СОД в крови также снижалась в значительной степени у животных 1-й группы, начиная с 14 суток эксперимента, во 2-й опытной группе – со второго месяца эксперимента. Следует отметить, что у 3-й группы активность каталазы и СОД по сравнению с контрольными и фоновыми данными не изменилась (рис.3.1.3).

Рисунок 3.1.3.

Активность СОД в сыворотке крови белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (У.Е.)



\*- достоверно по отношению к контролю

Таким образом, проведенные исследования показали, что острая и хроническая интоксикации Вантексом вызывает интенсификацию процессов ПОЛ как в сыворотке крови, так и в митохондриальной фракции гомогенатов сердечной ткани, что указывает на возможное снижение резистентности биомембран к воздействию токсиканта. При этом наблюдается резкое ингибирование ферментов АОЗ

### 3.2. Степень цитолиза кардиомиоцитов и эндогенной интоксикации в организме опытных животных при воздействии пестицида Вантекс

Известно, что при ряде патологических состояний наблюдается гиперферментемия, обусловленная либо интенсификацией цитолиза, либо непосредственным некрозом тканей. Введение пиретроида выявило цитолитическое действие препарата, которое показало, что у опытных животных 1-й группы в острой серии эксперимента активность трансаминаз в сыворотке крови возрастает на протяжении всего периода наблюдения, причем активность АлАТ увеличивается значительно, чем АсАТ. Однако увеличение активности АсАТ сохраняется статистически значимым в двух первых опытных группах (таб.3.2.1, 3.2.2).

Таблица 3.2.1.

Активность АсАТ в сыворотке крови при остром внутрижелудочном введении Вантекса АсАТ (ммоль/л.ч)

Сроки исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV контроль
Фон	0,1±0,02	0,09±0,01	0,09±0,01	0,011±0,01
2 часа	0,31±0,01*	0,28±0,02*	0,22±0,01*	0,14±0,01
24 часа	0,48±0,02*	0,43±0,04*	0,38±0,03*	0,10±0,01
48 часов	0,46±0,03*	0,4±0,05*	0,28±0,04*	0,11±0,03
72 часа	0,41±0,03*	0,36±0,04*	0,22±0,04*	0,09±0,03
7 сут	0,37±0,03*	0,21±0,03*	0,19±0,04	0,07±0,02
14 сут	0,29±0,01*	0,16±0,01*	0,09±0,02	0,11±0,01

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

Активность АлАТ в сыворотке крови белых крыс при остром  
внутрижелудочном введении Вантекса (ммоль/л.ч).

Время исследо- ваний	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV контроль
Фон	0,06±0,009	0,09±0,009	0,11±0,02	0,08±0,02
2часа	0,4±0,03*	0,29±0,02*	0,25±0,02	0,11±0,03
24часа	0,62±0,03*	0,37±0,03*	0,35±0,06*	0,09±0,02
48часов	0,61±0,06*	0,34±0,04*	0,34±0,06*	0,06±0,02
72часа	0,55±0,05*	0,33±0,04*	0,33±0,05*	0,13±0,02
7сут	0,50±0,03*	0,24±0,03*	0,14±0,01	0,11±0,02
14сут	0,31±0,03*	0,15±0,02	0,11±0,02	0,09±0,02

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

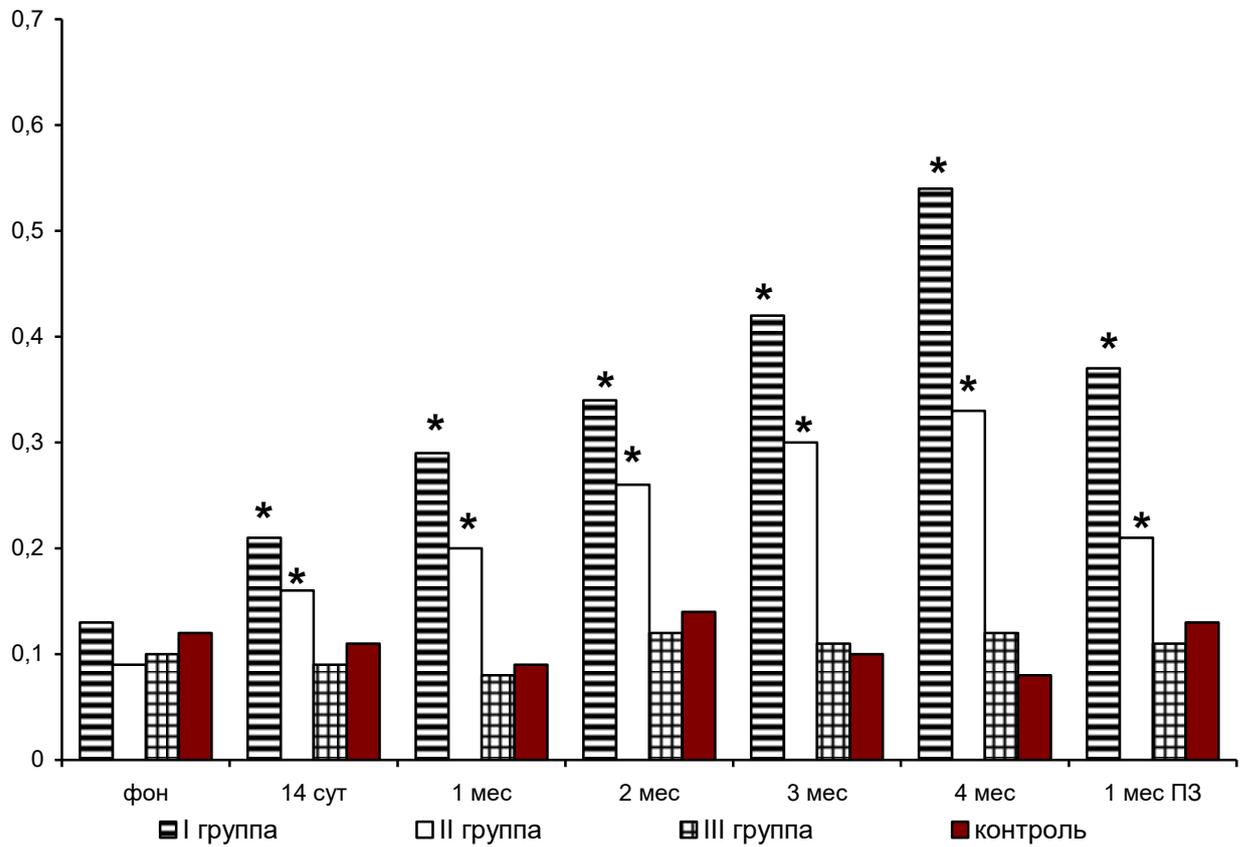
Результаты свидетельствуют, что степень цитолиза кардиомиоцитов в динамике интоксикации имеет однонаправленные изменения у животных всех опытных групп, однако более высокие значения активности трансаминаз наблюдаются у белых крыс, получавших большую дозу.

При хроническом влиянии препарата также изучена активность трансаминаз. Выявлено, что активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови у животных двух групп начинает повышаться уже через 2 недели затравки, а через 1 месяц от начала опыта активность трансаминаз увеличивалась более чем в 3,2 раза и в 2,2 раза по сравнению с контролем. На протяжении эксперимента и к концу 4-х месячного воздействия Вантексом активность трансаминаз продолжает оставаться на высоких уровнях, и месячный период после последней затравки был недостаточным для их нормализации. У

животных 3-й группы показатели активности АсАТ и АлАТ в сыворотке крови не отличались от контрольных уровней (рис.3.2.1, 3.2.2).

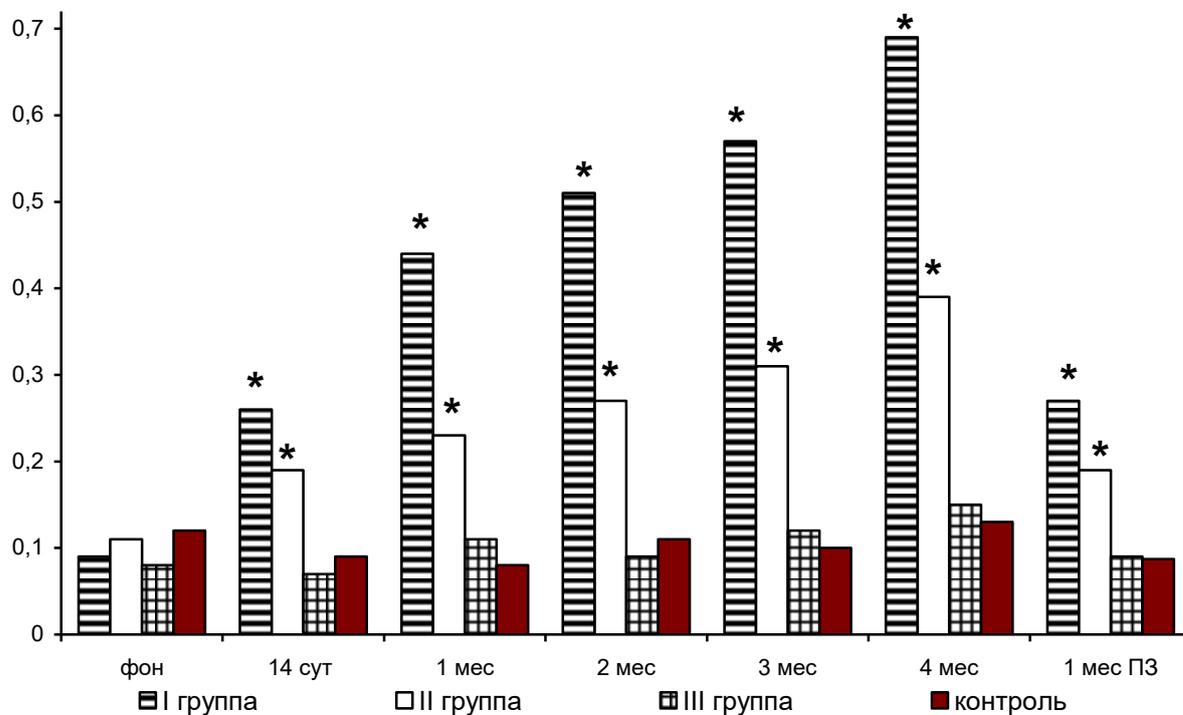
Рисунок 3.2.1

Активность АсАТ в сыворотке крови белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (ммоль/л.ч)



\*- достоверно по отношению к контролю

Активность АлАТ в сыворотке крови белых крыс при хроническом  
внутрижелудочном введении Вантекса (ммоль/л.ч)



\*- достоверно по отношению к контролю

Цитолиз, накопление различных промежуточных продуктов метаболизма приводят к развитию эндотоксемии.

Степень эндогенной интоксикации в организме животных изучалось на основании содержания средне-молекулярных пептидов при длине волны 254 и 280 нм и по показаниям парамецийного теста.

Исследование показало, что острое воздействие пиретроидом повышало содержание СМП 280 нм в сыворотке крови у животных 3-х опытных групп. Самое высокое содержание СМП 280 нм отмечено в сыворотке крови 1-й группы животных через 24 часа после введения Вантекса, достигающее  $0,179 \pm 0,003$  У.Е. при контрольных значениях  $0,122 \pm 0,001$  У.Е. Содержание СМП 280 нм во второй опытной группе составляло  $0,159 \pm 0,003$  У.Е., а в 3 группе –  $0,143 \pm 0,003$  У.Е. Через 48-72 часа уровень СМП 280 нм у животных

всех трех групп начинал восстанавливаться, однако на протяжении 2 недель наблюдения нормализовались лишь значения СМП 280 нм у животных 3-й группы (таб.3.2.3). Аналогичные по направленности, но более выраженные по значимости отмечены изменения в содержании СМП 254 нм (таб.3.2.4).

Таблица 3.2.3

Содержание СМП 280 нм в сыворотке крови белых крыс при остром внутрижелудочном введении Вантекса (У.Е.)

Сроки исследований	Группы животных			
	I	II	III	IV-контроль
Фон	0,122±0,003	0,120±0,002	0,127±0,002	0,119±0,002
2 часа	0,137±0,002*	0,131±0,003*	0,129±0,003	0,120±0,002
24 часа	0,179±0,003*	0,159±0,003*	0,143±0,003*	0,122±0,001
48 часов	0,170±0,004*	0,140±0,004*	0,131±0,004*	0,119±0,003
72 часа	0,165±0,004*	0,134±0,005*	0,118±0,004*	0,098±0,001
7 суток	0,164±0,003*	0,121±0,003*	0,119±0,004*	0,101±0,002
14 суток	0,153±0,003*	0,101±0,003*	0,085±0,003	0,087±0,003

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

Таблица 3.2.4

Содержание СМП 254 нм в сыворотке крови белых крыс при остром внутрижелудочном введении Вантекса (У.Е.)

Сроки исследований	Группы животных			
	I	II	III	IV-контроль
Фон	0,241±0,009	0,242±0,007	0,232±0,007	0,247±0,005
2 часа	0,391±0,012*	0,332±0,014*	0,321±0,011	0,250±0,007
24 часа	0,382±0,006*	0,306±0,012*	0,284±0,003*	0,241±0,003
48 часов	0,371±0,002*	0,284±0,010*	0,275±0,007*	0,244±0,002
72 часа	0,364±0,004*	0,271±0,004*	0,260±0,011*	0,246±0,005
7 суток	0,312±0,002*	0,265±0,002*	0,249±0,003*	0,248±0,003
14 суток	0,287±0,006*	0,259±0,004*	0,241±0,002	0,244±0,002

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

Исследование степени эндогенной интоксикации в организме белых крыс во второй серии эксперимента показало, что содержание СМП при 254 нм и 280 нм у животных 1-й группы увеличивалось с высокой степенью достоверности на протяжении всего периода наблюдения, достигая максимальных значений к концу опыта: СМП 280 составило  $0,188 \pm 0,006$  У.Е. при контроле  $0,085 \pm 0,004$  У.Е.; СМП 254 нм –  $0,412 \pm 0,012$  У.Е. при контроле  $0,240 \pm 0,009$  У.Е. У животных 3-й группы содержание СМП при 254 нм и при 280 нм не отличалось от контрольных уровней (таб.3.2.4,3.2.5)

Таблица 3.2.4

Содержание СМП 280 нм в сыворотке крови белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (У.Е.)

Сроки исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV контроль
Фон	$0,097 \pm 0,004$	$0,099 \pm 0,003$	$0,111 \pm 0,004$	$0,108 \pm 0,004$
14 суток	$0,144 \pm 0,004^*$	$0,095 \pm 0,003$	$0,105 \pm 0,005$	$0,101 \pm 0,004$
1 мес	$0,155 \pm 0,004^*$	$0,112 \pm 0,004^*$	$0,107 \pm 0,004$	$0,096 \pm 0,003$
2 мес	$0,162 \pm 0,004^*$	$0,129 \pm 0,004^*$	$0,101 \pm 0,004$	$0,099 \pm 0,004$
3 мес	$0,174 \pm 0,005^*$	$0,142 \pm 0,005^*$	$0,097 \pm 0,003$	$0,089 \pm 0,003$
4мес	$0,188 \pm 0,006^*$	$0,132 \pm 0,005^*$	$0,094 \pm 0,004$	$0,085 \pm 0,004$
1 мес. после последней затравки	$0,137 \pm 0,004^*$	$0,102 \pm 0,008^*$	$0,099 \pm 0,003$	$0,106 \pm 0,004$

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Содержание СМП 254 нм в сыворотке крови белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (У.Е.)

Сроки исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	0,239±0,006	0,243±0,007	0,240±0,005	0,238±0,010
14 суток	0,333±0,006*	0,249±0,009	0,241±0,005	0,244±0,008
1 мес	0,386±0,010*	0,251±0,009*	0,244±0,004	0,241±0,010
2 мес	0,400±0,012*	0,262±0,010*	0,238±0,004	0,239±0,009
3 мес	0,405±0,011*	0,281±0,008*	0,240±0,006	0,243±0,008
4мес	0,412±0,012*	0,290±0,009*	0,243±0,008	0,240±0,009
1 мес. после последней затравки	0,238±0,009*	0,243±0,008*	0,237±0,007	0,242±0,008

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Результаты ПТ в первой серии эксперимента показали, что период времени жизни одноклеточных при смешивании их с сывороткой крови уменьшается у животных I-й группы с высокой степенью достоверности на протяжении всего периода наблюдения, во II-й опытной группе – в течение недели, у III-й группы – на протяжении 48 часов (таб.3.2.6).

Таблица 3.2.6

ПТ сыворотки крови белых крыс при остром внутрижелудочном введении Вантекса (сек)

Сроки исследований	Группы животных			
	I	II	III	IV-контроль
Фон	329±9,17	320±15,53	297±11,82	312±12,17
2 часа	152±12,35*	161±12,958	284±18,88	305±16,94
24 часа	54±9,7*	108±10,76*	140±13,94*	309±15,18
48 часов	80±12*	123±14,64*	256±14,82*	317±14,29
72 часа	93±10,59*	127±8,82*	317±15,35*	320±12,70
7 суток	117±9,35*	195±10,94*	298±18,88	306±10,94
14 суток	108±10,94	301±13,59	322±12,88	327±14,29

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

При хроническом введении Вантекса исследование ПТ выявило, что токсичность сыворотки крови была высокой у животных первых двух групп в течение всего опыта и месячный период после последней затравки был недостаточным для нормализации ПТ (таб.3.2.7).

Таблица 3.2.7

ПТ сыворотки крови белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (сек)

Сроки исследований	Группы животных			
	I	II	III	IV-контроль

Фон	317±13,94	312±13,76	305±14,47	310±15,35
14 суток	256±11,82*	292±14,12	298±13,23	303±13,94
1 мес	144±10,94*	250±13,06*	306±13,76	312±14,99
2 мес	91±9,35*	231±12,7*	311±14,64	315±14,29
3 мес	77±8,82*	182±10,59*	307±14,12	301±15,7
4мес	51±7,59*	153±10,94*	313±13,94	322±16,23
1 мес. после последней затравки	82±12,35	244±14,12	302±14,47	307±14,82

Примечание: \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Таким образом, результаты полученных исследований свидетельствуют о нарушении клеточной проницаемости и развитии эндотоксемии в организме подопытных животных при острой и хронической интоксикации пестицидом Вантекс.

### **3.3. Степень гипоксии в гомогенатах сердечной ткани белых крыс при введении различных доз пестицида Вантекс**

Исследование развития степени гипоксии в ткани миокарда экспериментальных животных при остром воздействии пестицидом установило увеличение МК у животных двух первых групп. Отчетливая тенденция к нормализации этого показателя наблюдается лишь через 2 недели у животных 1-й группы и через одну неделю у животных 2-й группы (таб.3.3.1).

Таблица 3.3.1

Содержание МК в сыворотке крови при остром  
внутрижелудочном введении Вантекса (мкмоль/л).

Сроки исследо- ваний	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	2,37±0,13	2,11±0,15	2,19±0,12	2,23±0,19
2 часа	3,93±0,15*	3,43±0,13*	2,69±0,13	2,55±0,13
24 часа	4,16±0,12*	3,75±0,15*	3,43±0,13*	2,47±0,11
48 часов	4,65±0,26*	3,6±0,11*	2,9±0,18*	2,32±0,13
72 часа	4,23±0,15*	3,46±0,13*	2,67±0,16	2,38±0,16
7 сут	3,93±0,26*	3,25±0,11*	2,55±0,11	2,45±0,12
14 сут	3,6±0,16*	2,69±0,15	2,3±0,12	2,29±0,13

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

Результаты содержания ПВК показали снижение данного показателя в 2,4 и 3,5 раза в сыворотке крови белых крыс 1-й группы через 24 и 48 часов в первой серии эксперимента. У животных 2-й группы снижение ПВК было менее выраженным и нормализовывалось через 7 суток после затравки Вантексом (таб.3.3.2)

Таблица 3.3.2

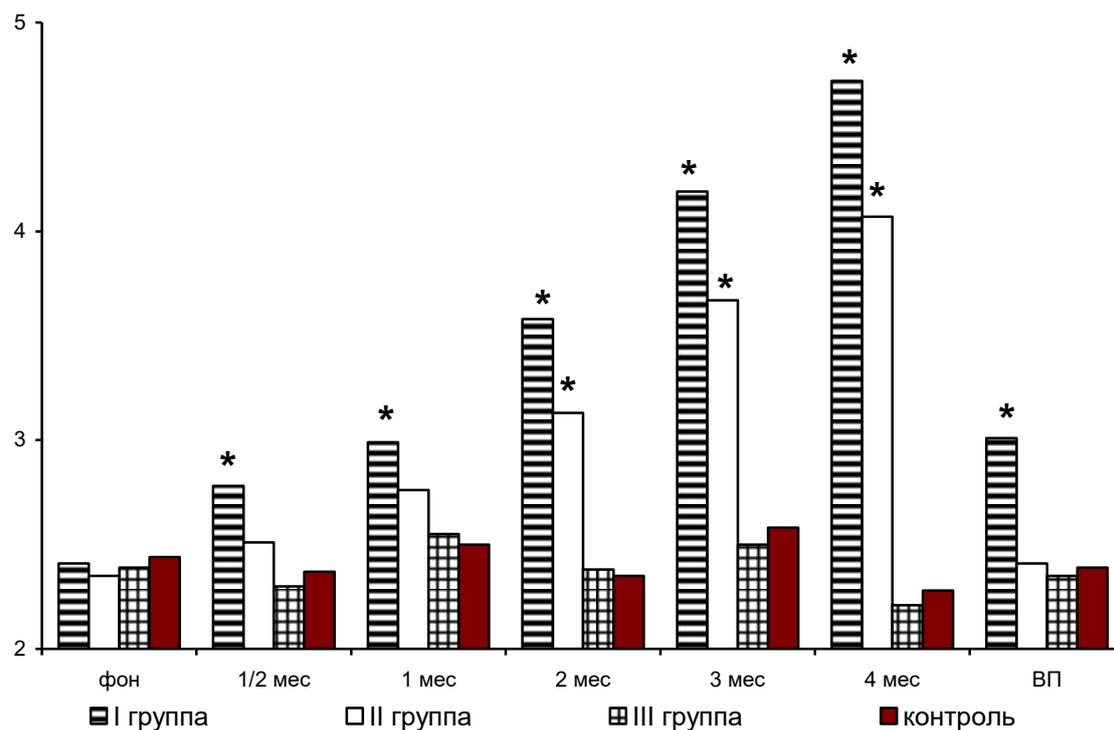
Содержание ПВК в сыворотке крови при остром внутрижелудочном  
введении Вантекса (мкмоль/л)

Время исследо- ваний	Группы животных			
	1 группа	11 группа	111 группа	1V-контроль
Фон	0,08±0,02	0,082±0,016	0,092±0,012	0,076±0,01
2 часа	0,05±0,01	0,046±0,012	0,067±0,013	0,08±0,02
24 часа	0,041±0,007*	0,067±0,013*	0,103±0,012*	0,097±0,009
48 часов	0,025±0,007*	0,05±0,014*	0,110±0,02*	0,088±0,01
72 часа	0,034±0,006*	0,063±0,013*	0,09±0,028	0,088±0,01
7 сут	0,055±0,016*	0,071±0,014	0,13±0,018	0,113±0,014
14 сут	0,063±0,02*	0,088±0,016	0,113±0,014	0,113±0,015

Примечание: \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем

При хронической интоксикации Вантексом уровень МК в сыворотке крови через 1 месяц после введения препарата составлял  $2,78 \pm 0,1$  мкмоль/л, а к концу 4-х месяцев  $4,72 \pm 0,12$  мкмоль/л при контрольных значениях  $2,37 \pm 0,08$  мкмоль/л и  $2,28 \pm 0,08$  мкмоль/л соответственно. У животных 2-й группы статистически достоверные изменения отмечены только к 2-м месяцам опыта, но тенденция к увеличению продолжала нарастать и к концу эксперимента уровень МК составлял  $4,07 \pm 0,13$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Однако месячный период после последней затравки был достаточным для нормализации содержания МК в сыворотке крови и составлял  $2,41 \pm 0,1$  мкмоль/л при контроле  $2,39 \pm 0,07$  мкмоль/л. У животных 3-й группы содержание МК в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений (рис.3.3.1).

Содержание МК в сыворотке крови при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (мкмоль/л)



\*- достоверно по отношению к контролю

Изучение содержания ПВК в сыворотке крови во второй серии эксперимента показало, что ее уровень снижался в течение опыта у животных первых двух опытных групп от 1,8 до 3,9 раз по сравнению с контрольными данными, но через месяц после последней затравки пестицидом содержание кислоты приближалось к контрольным значениям (таб.3.3.3)

Таблица 3.3.3

Содержание ПВК в сыворотке крови белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (мкмоль/л)

Сроки исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	0,079±0,012	0,087±0,013	0,080±0,017	0,084±0,02
14 суток	0,050±0,010	0,071±0,012	0,082±0,011	0,079±0,014
1 мес	0,044±0,009	0,062±0,012*	0,088±0,018	0,082±0,013
2 мес	0,033±0,006*	0,059±0,009*	0,094±0,015	0,097±0,019
3 мес	0,026±0,005*	0,055±0,010*	0,094±0,019	0,091±0,016
4мес	0,019±0,003*	0,042±0,007*	0,078±0,014	0,075±0,012
1 мес. после последней заправки	0,057±0,010	0,069±0,012	0,091±0,014	0,088±0,014

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Установлено накопление МК в гомогенатах сердечной ткани после 4-х месячного хронического внутрижелудочного введения Вантекса до значений  $4,53 \pm 0,15$  мкмоль/г и снижение ПВК до  $0,082 \pm 0,01$  мкмоль/г при контрольных уровнях  $2,22 \pm 0,07$  мкмоль/г и  $0,138 \pm 0,02$  мкмоль/г ( $p < 0,001$ ). У животных 2-й группы содержание МК определялось на уровне  $3,72 \pm 0,11$  мкмоль/г, а ПВК на уровне  $0,099 \pm 0,02$  мкмоль/г ( $p < 0,05$ ). В

третьей группе животных изменений относительно контрольных показателей в содержании МК и ПВК не отмечено (таб.3 3.4).

Таблица 3.3.4.

Содержание МК и ПВК в гомогенатах сердечной ткани  
после 4-х месячного внутрижелудочного введения  
Вантекса

Группы животных	Стат. показатели	Наименование показателей	
		МК, мкмоль/г	ПВК, мкмоль/г
1 группа	M±m	4,53±0,15*	0,082±0,01*
11 группа	M±m	3,72±0,11*	0,099±0,02*
111 группа	M±m	2,31±0,08*	0,139±0,03*
контроль	M±m	2,22±0,07	0,138±0,02

Примечание:\* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к контролю

Активность ферментов ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД в сыворотке крови при остром внутрижелудочном введении препарата повышалось с высокой степенью статистической достоверности у всех трех опытных групп через 24 часа и составляла  $739 \pm 16,8$  МЕ/л и  $427 \pm 6,5$  МЕ/л при контроле  $401 \pm 21,53$  и  $254 \pm 11,95$  МЕ/л соответственно. В двух первых опытных группах активность ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД оставалась повышенной на протяжении всего периода наблюдения ( $p < 0,001$ ) (таб.3.3.5, 3.3.6)

Таблица 3.3.5

Активность ЛДГ в сыворотке крови при остром внутрижелудочном введении Вантекса (МЕ/л)

Время исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	441±11,64	434±9,35	420±14,12	437±12,7
2 часа	724±18,4*	680±7,94*	369±16,94	422±14,8
24 часа	739±16,8*	717±11,12*	564±11,12*	401±21,53
48 часов	787±10,2*	745±7,76*	441±12,70	417±16,76
72 часа	781±11,8*	644±8,99*	419±12,70	431±13,94
7 сут	745±10,1*	622±9,70*	428±17,12	435±13,94
14 сут	680±13,8*	606±12,88*	432±12,0	428±13,76

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

Таблица 3.3.6

Активность α-ГБД в сыворотке крови при остром внутрижелудочном введении Вантекса (МЕ/л)

Время исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	260±3,35	232±7,76	237±10,41	256±7,41
2 часа	318±3,35*	304±14,64*	242±13,23	260±9,70
24 часа	427±6,5*	412±12,17*	318±10,06*	254±11,95
48 часов	412±9,9*	362±12,70*	268±11,47	237±13,94
72 часа	405±10,23*	355±16,41*	260±13,76	250±12,17
7 сут	318±11,64*	289±14,82	232±11,64	242±15,70
14 сут	268±11,29	250±11,47	260±18,8	256±10,41

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

Активность ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД в сыворотке крови при хроническом воздействии пиретроидом повышалась с высокой степенью статистической достоверности ( $p < 0,001$ ) у животных 1-й группы. У 2-й группы также наблюдалось повышение активности ферментов: ЛДГ, начиная со второго месяца опыта и до его окончания, только значения ее активности были ниже, чем у животных 1-й группы,  $\alpha$ -ГБД – с первого месяца эксперимента. Следует отметить, что у животных 3-й группы изменений активности ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД отмечено не было по сравнению с фоновыми и контрольными данными (таб.3.3.7, 3.3.8)

Таблица 3.3.7

Активность ЛДГ в сыворотке крови белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (МЕ/л)

Сроки исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	434±14,47	425±14,29	437±13,41	428±12,17
14 суток	512±15,17*	402±13,76	433±14,99	439±14,64
1 мес	596±15,35*	451±14,82	425±14,47	420±15,35
2 мес	648±15,88*	473±15,88	428±14,47	432±15,17
3 мес	761±14,64*	480±14,64	438±15,35	441±14,12
4мес	7,93±16,59*	515±16,23*	442±14,12	437±13,59
1 мес. после последней затравки	652±15,88*	450±14,47	439±14,82	432±14,99

Примечание: \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Таблица 3.3.8

Активность  $\alpha$ -ГБД в сыворотке крови белых крыс при хроническом  
внутрижелудочном введении Вантекса (МЕ/л)

Сроки исследо- ваний	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	245±12,53	253±11,47	241±12,88	248±12
14 суток	272±15,17	266±15,35	230±12,17	235±12,35
1 мес	315±11,12*	284±16,94	238±11,47	241±13,06
2 мес	352±14,64*	301±17,12	251±12,35	257±14,47
3 мес	398±19,06*	315±16,41*	255±14,47	250±12,7
4мес	432±13,59*	327±17,99*	239±11,29	233±11,47
1 мес. после последней затравки	302±16,23	260±21,88	248±12,7	254±14,12

Примечание: \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Таким образом, интоксикация пестицидом характеризуется развитием гипоксии в ткани миокарда, указывающей на наличие деструктивных процессов и проявляющейся увеличением содержания МК и снижением содержания ПВК в сыворотке крови, накоплением МК в гомогенатах сердечной ткани при увеличении активности ферментов ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД в сыворотке.

### 3.4. Состояние адениннуклеотидной системы миокарда животных в остром и хроническом эксперименте

Состояние адениннуклеотидной системы в организме белых крыс оценивалось по содержанию АТФ, адФ и АМФ в ткани миокарда.

Острая интоксикация пестицидом Вантекс вызывала резкое снижение содержания АТФ в ткани миокарда у животных трех опытных групп через 24 часа после введения препарата. Причем, у животных 1-й группы изменения продолжали сохраняться в течение всего периода наблюдения и составляли через 24-48 часов  $1,47 \pm 0,13$  мкмоль/гтк при контрольных значениях  $2,65 \pm 0,09$  мкмоль/гтк ( $p < 0,001$ ). У животных 2-й группы содержание АТФ оставалось сниженной на протяжении недели, а у животных 3-й опытной группы статистически значимые изменения отмечены только через 24 часа после введения препарата (таб.3.4.1)

Таблица 3.4.1

Содержание АТФ в ткани сердца при остром внутрижелудочном введении Вантекса (мкмоль/гтк).

Время исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	$2,67 \pm 0,11$	$2,56 \pm 0,13$	$2,68 \pm 1,07$	$2,53 \pm 0,12$
2 часа	$2,25 \pm 0,13$	$2,39 \pm 0,12$	$2,52 \pm 0,29$	$2,57 \pm 0,12$
24 часа	$1,47 \pm 0,13^*$	$1,69 \pm 0,1^*$	$2,01 \pm 0,57^*$	$2,65 \pm 0,09$
48 часов	$1,47 \pm 0,13^*$	$1,71 \pm 0,13^*$	$2,25 \pm 2,35$	$2,65 \pm 0,09$
72 часа	$1,52 \pm 0,11^*$	$1,83 \pm 0,22^*$	$2,51 \pm 0,15$	$2,68 \pm 0,11$
7 сут	$1,8 \pm 0,12^*$	$2,08 \pm 0,12^*$	$2,51 \pm 0,15$	$2,54 \pm 0,15$
14 сут	$2,04 \pm 0,15^*$	$2,11 \pm 0,15^*$	$2,7 \pm 0,15$	$2,67 \pm 0,13$

Примечание: \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Содержание АДФ в ткани миокарда в первой серии эксперимента повышалось уже через 2 часа после острого введения Вантекса у животных всех опытных групп. Самым значимым и статистически достоверным было повышение у животных 1-й группы через 24 часа и составляло  $1,97 \pm 0,07$  мкмоль/гтк при контроле  $0,84 \pm 0,04$  мкмоль/гтк, высокие уровни содержания АДФ у животных этой группы оставались до конца периода наблюдения. У животных 2-й и 3-й групп также отмечено повышение содержания АДФ с высокой статистической значимостью, но только в течение 7 суток (таб.3.4.2)

Таблица 3.4.2

Содержание АДФ в ткани сердца при остром внутрижелудочном введении Вантекса (мкмоль/гтк).

Время исследований	Группы животных			
	1 группа	11 группа	111 группа	1V-контроль
Фон	$0,99 \pm 0,037$	$0,96 \pm 0,026$	$0,94 \pm 0,037$	$1,01 \pm 0,04$
2 часа	$1,57 \pm 0,068^*$	$1,14 \pm 0,05^*$	$1,17 \pm 0,048^*$	$0,92 \pm 0,03$
24 часа	$1,97 \pm 0,073^*$	$1,69 \pm 0,073^*$	$1,33 \pm 0,037^*$	$0,84 \pm 0,042$
48 часов	$1,87 \pm 0,06^*$	$1,69 \pm 0,078^*$	$1,5 \pm 0,06^*$	$0,82 \pm 0,05$
72 часа	$1,85 \pm 0,07^*$	$1,57 \pm 0,06^*$	$1,33 \pm 0,05^*$	$1,02 \pm 0,05$
7сут	$1,47 \pm 0,06^*$	$1,21 \pm 0,048^*$	$1,14 \pm 0,029^*$	$0,97 \pm 0,04$
14сут	$1,41 \pm 0,06^*$	$1,03 \pm 0,03$	$1,07 \pm 0,033$	$0,99 \pm 0,027$

Примечание: \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Повышение содержания АМФ в ткани миокарда опытных животных наблюдалось у белых крыс 1-й и 2-й групп в первой серии эксперимента

через 24 часа и превышало контроль в 1,9 и 1,6 раз. Изменения АМФ у 1-й и 2-й групп сохранялись до 7 суток, а у 3-й группы – в течение 24 часов (таб.3.4.3)

Таблица 3.4.3

Содержание АМФ в ткани сердца при остром внутривенном введении Вантекса (мкмоль/гТК)

Время исследований	Группы животных			
	I группа	II группа	III группа	IV-контроль
Фон	0,47±0,05	0,39±0,024	0,46±0,023	0,43±0,01
2 часа	0,69±0,04*	0,57±0,02*	0,40±0,03	0,41±0,012
24 часа	0,84±0,06*	0,71±0,03*	0,39±0,02*	0,44±0,03
48 часов	0,81±0,03*	0,66±0,02*	0,50±0,02	0,47±0,03
72 часа	0,73±0,03*	0,60±0,02*	0,52±0,03	0,48±0,028
7сут	0,56±0,02*	0,55±0,02*	0,39±0,02	0,40±0,04
14сут	0,53±0,05	0,45±0,02	0,46±0,02	0,42±0,03

Примечание: \*-p<0,05 по сравнению с контролем

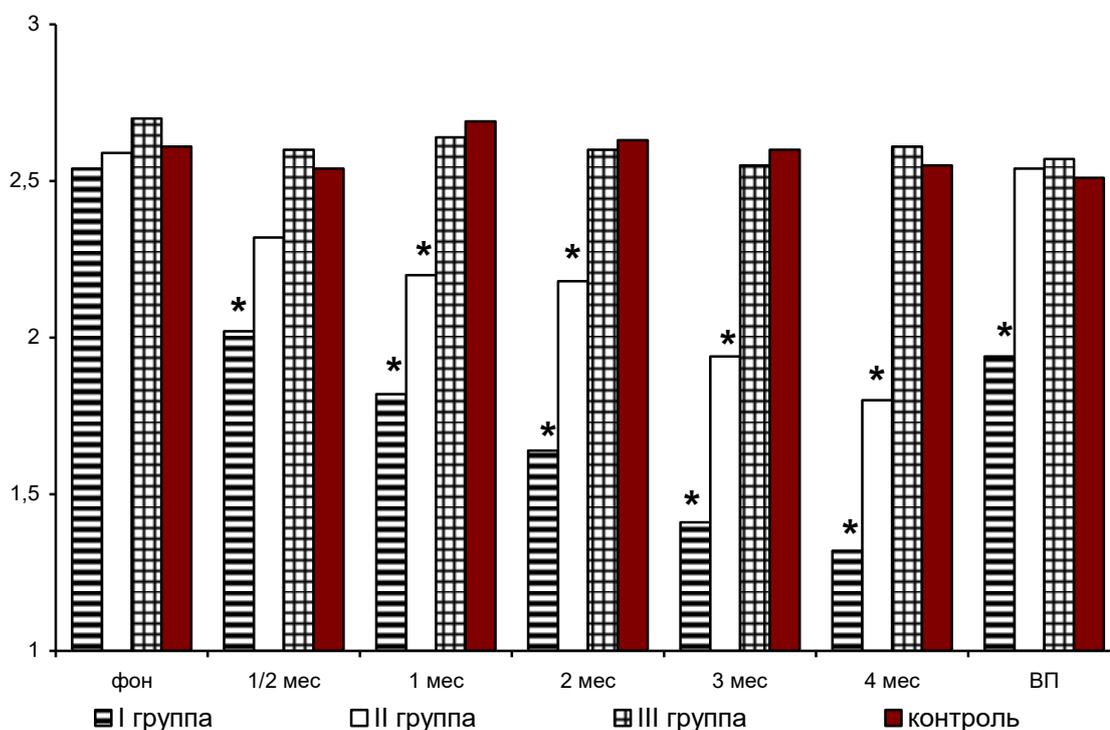
При хроническом введении препарата в организм белых крыс установлено, что к концу эксперимента он вызывал резкое снижение содержания АТФ в ткани миокарда у животных двух первых групп ( $p < 0,05$ ) и повышение АДФ и АМФ, аналогичное про острой интоксикации.

Так, содержание АТФ в сердечной ткани животных 1-й и 2-й опытных групп снизилось до  $1,82 \pm 0,11$  и  $2,20 \pm 0,10$  мкмоль/гТК при контроле  $2,69 \pm 0,12$  мкмоль/гТК через 1 месяц после интоксикации препаратом. К

концу эксперимента, т.е. спустя 4 месяца, показатели содержания АТФ в этих же группах животных достигли значений  $1,32 \pm 0,12$  и  $1,80 \pm 0,10$  мкмоль/гТК при контроле  $2,55 \pm 0,12$  мкмоль/гТК соответственно и месячный период после последней затравки был недостаточным для их нормализации. Показатели третьей опытной группы имели статистически недостоверный характер (рис.3.4.1).

Рисунок 3.4.1

Содержание АТФ в ткани сердца при хроническом внутривенном введении Вантекса (мкмоль/гТК)



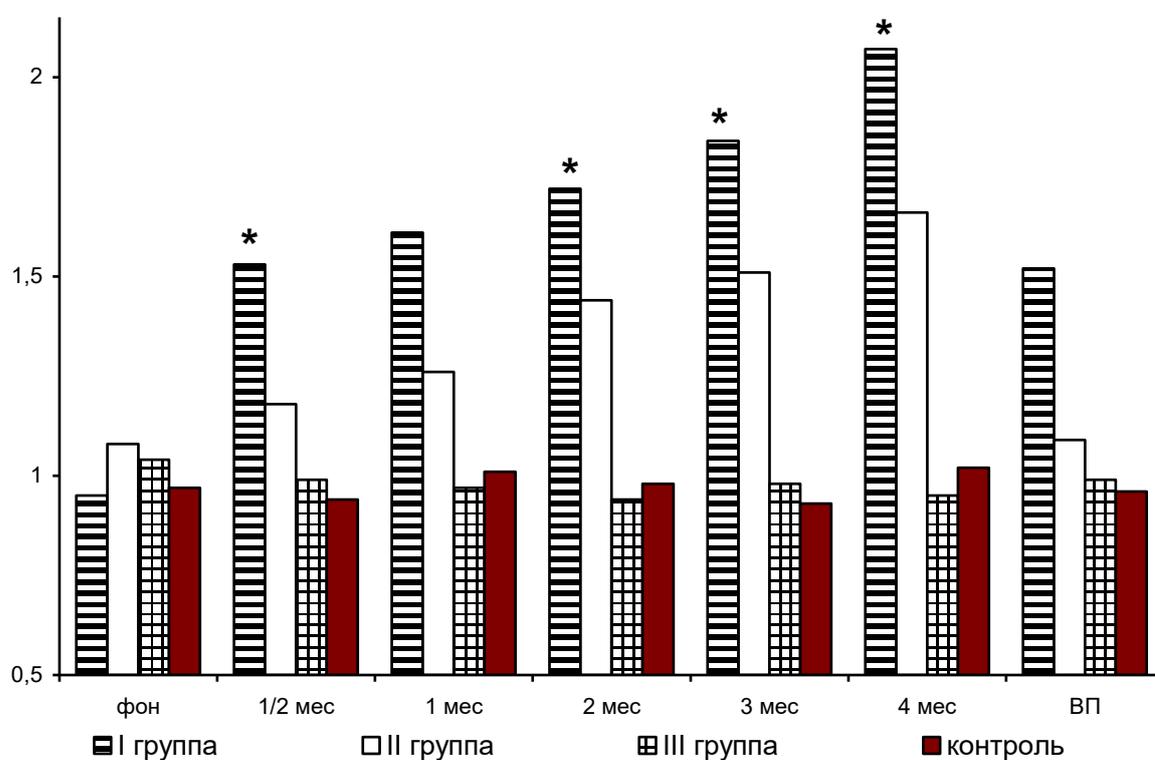
\*- достоверно по отношению к контролю

Содержание АДФ в ткани сердца белых крыс 1-й группы во второй серии эксперимента повышалось до уровня  $1,61 \pm 0,11$  мкмоль/гТК через 1 месяц после воздействия пестицида при контроле  $1,01 \pm 0,06$  мкмоль/гТК, спустя 4 месяца показатели достигали  $2,07 \pm 0,14$  мкмоль/гТК при

контрольных значениях  $1,02 \pm 0,07$  мкмоль/гтк. Изменения показателей второй опытной группы животных имели аналогичный однонаправленный характер, но были менее выражены: через 1 месяц после интоксикации содержание АДФ повысилось до  $1,26 \pm 0,07$  мкмоль/гтк при контроле  $1,01 \pm 0,06$  мкмоль/гтк, к концу эксперимента изменения составляли  $1,66 \pm 0,08$  мкмоль/гтк при контрольных значениях  $1,02 \pm 0,07$  мкмоль/гтк. Месячный период после последнего введения пестицида был недостаточным для нормализации показателей, но приближал их к контрольным данным. Показатели содержания АДФ в третьей экспериментальной группе были статистически недостоверны (рис.3.4.2)

Рисунок 3.4.2

Содержание АДФ в ткани сердца при хроническом внутривенном введении Вантекса (мкмоль/гтк)



\*- достоверно по отношению к контролю

Содержание АМФ в ткани сердца белых крыс 1-й и 2-й групп при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса повышалось до уровня  $0,64 \pm 0,05$  и  $0,56 \pm 0,04$  мкмоль/гтк через 1 месяц после воздействия пестицида при контроле  $0,42 \pm 0,03$  мкмоль/гтк, спустя 4 месяца показатели достигали  $0,89 \pm 0,06$  и  $0,67 \pm 0,05$  мкмоль/гтк при контрольных значениях  $0,45 \pm 0,05$  мкмоль/гтк. Месячный период после последнего введения пестицида был недостаточным для нормализации показателей, но приближал их к контрольным данным. Показатели содержания АДФ в третьей экспериментальной группе были статистически недостоверны (рис.3.4.3)

Рисунок 3.4.3

Содержание АМФ в ткани сердца при хроническом внутрижелудочном введении Вантекса (мкмоль/гтк)

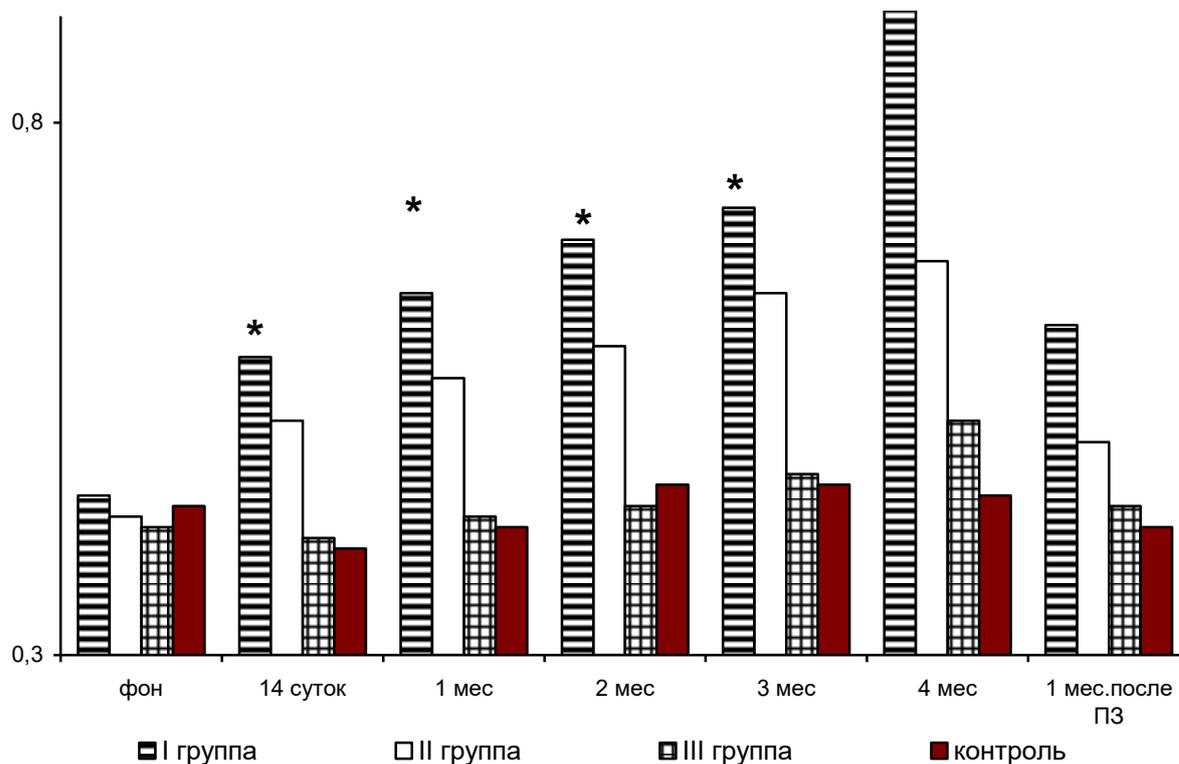


Таблица 3.4.4

Содержание адениннуклеотидов в ткани сердца после 4-х месячного хронического внутрижелудочного введения Вантекса (мкмоль/гтк)

Группы	Наименование показателей				
	АТФ	АДФ	АМФ	Σ АД	ОАЗ
I	1,32±0,12*	2,07±0,14*	0,89±0,06*	4,28±0,24	0,55±0,004*
II	1,80±0,10*	0,66±0,08	0,67±0,05*	3,99±0,28	0,66±0,016
III	2,61±0,13*	0,95±0,06	0,52±0,05	4,08±0,02	0,755±0,008
IV- контроль	2,55±0,12*	1,02±0,07	0,45±0,05	4,08±0,19	0,75±0,012

Исследование содержания адениннуклеотидов в ткани миокарда белых крыс после 4-х месячного внутрижелудочного введения Вантекса выявил понижение продуктов распада и повышение Σад (таб.3.4.4).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что длительное хроническое введение Вантекса вызывало аналогичное однонаправленное изменение адениннуклеотидов в ткани миокарда, что и острая интоксикация пестицидом.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что длительное хроническое введение Вантекса вызывало аналогичное однонаправленное изменение адениннуклеотидов в ткани миокарда, что и острая интоксикация пестицидом.

### **3.5. Морфологические изменения миокарда в динамике острой интоксикации пестицидом Вантекс**

В предыдущих разделах было показано, что интоксикация Вантексом вызывает изменения ряда биохимических параметров организма. Причем эти изменения характеризовались определенной динамикой и достигали своего максимума через 72 часа после отравления. Общеизвестно, что основу функциональных и биохимических сдвигов составляет определенный морфологический субстрат, от выраженности которого зависит степень нарушений функциональных потенций органа. Несмотря на большое число исследований, посвященных морфологическим изменениям внутренних органов при воздействии различных ксенобиотиков, структурные изменения при интоксикации Вантексом до настоящего времени оставались не выясненными. Это послужило основанием для проведения дальнейших морфологических исследований сердца при интоксикации данным препаратом. Исходя из того, что биохимические и функциональные сдвиги максимально проявляются на 3-е сутки интоксикации, нами при проведении морфологических исследований наибольшее внимание было уделено именно этому сроку опыта.

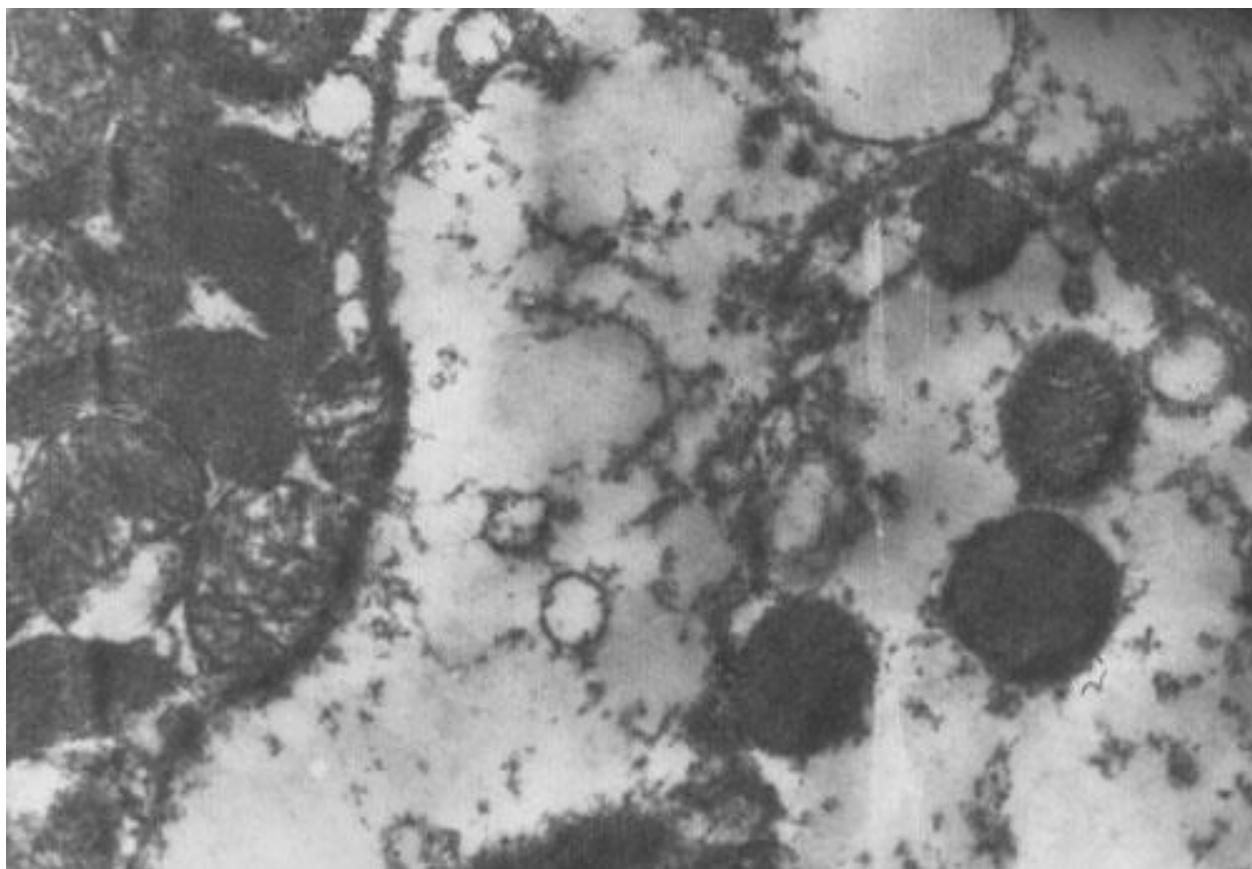
Светооптическое исследование показало, что морфологические изменения миокарда в динамике отравления пестицидом проявляются в виде отека стромы, умеренной ее инфильтрации мононуклеарными клетками, изменения тинкториальных свойств кардиомиоцитов. Морфологические изменения появляются с первых суток опытов и достигают своего максимального уровня через 72 часа после интоксикации. В этот срок опытов в миокарде наблюдается выраженный отек межучточной соединительной ткани, расширение и полнокровие кровеносных сосудов. Цитоплазма кардиомиоцитов в большинстве своем имела признаки зернистой или вакуольной дистрофии, поперечная исчерченность выявлялась слабо. Ядра некоторых кардиомиоцитов пикнотически изменены, в других же клетках отмечались умеренно выраженные признаки кариолизиса. Морфологические

изменения миокарда у экспериментальных животных проявлялись наиболее демонстративно на ультраструктурном уровне.

Электронно-микроскопическое исследование миокарда при этом обнаружило существенную деструкцию плазматической мембраны значительного числа кардиомиоцитов. Дефекты и разрывы сарколеммы кардиомиоцитов сопровождалась частичным высвобождением клеточных органелл, в частности, фрагментов миофибрилл, ядер, митохондрий, и микротрубочек в интерцеллюлярное пространство (рис.3.5.1).

Рисунок 3.5.1

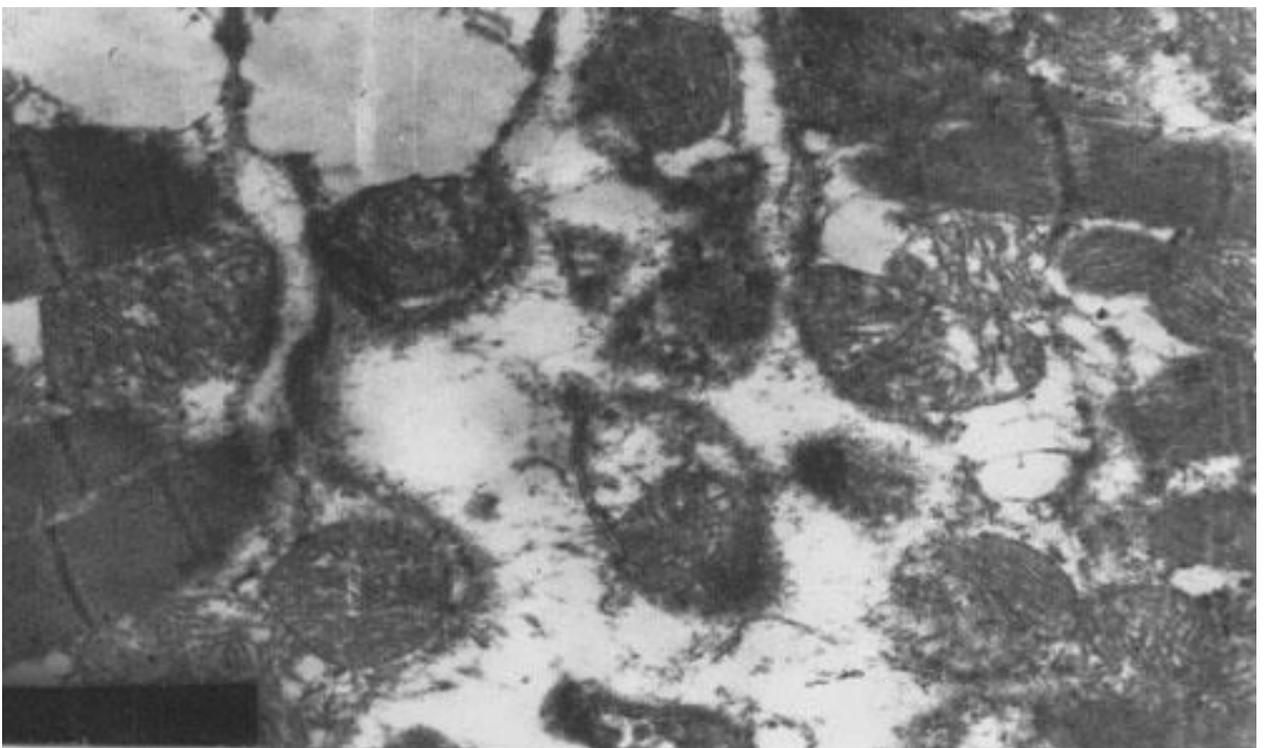
Миокард крысы через 72 часа после введения Вантекса. Деструкция кардиомиоцитов и высвобождение органелл в межклеточное пространство. ТЭМ. Ув. 10500х.



Нередко наблюдался диапедез эритроцитов и выход их в межклеточное пространство. Просвет большинства кровеносных капилляров был значительно расширен. Отмечалось набухание цитоплазмы эндотелиальных клеток стенки капилляров, ядра большинства эндотелиоцитов характеризовались неправильной формой и уплотненным хроматином. Вставочные диски между сократительными кардиомиоцитами миокарда отличались «размытостью» мембранных структур и нарушением характерных для них контактов. Обычно типичные для интактного миокарда «плотные контакты» практически полностью отсутствовали. Контакты по типу десмосом не имели четких контуров, отмечалось снижение электронной плотности и разрыхление полюсов десмосом. Саркоплазма большинства кардиомиоцитов содержала очаги лизиса, представленные в виде вакуолей различных размеров или крупных бесструктурных пространств (рис. 3.5.2).

Рисунок 3.5.2

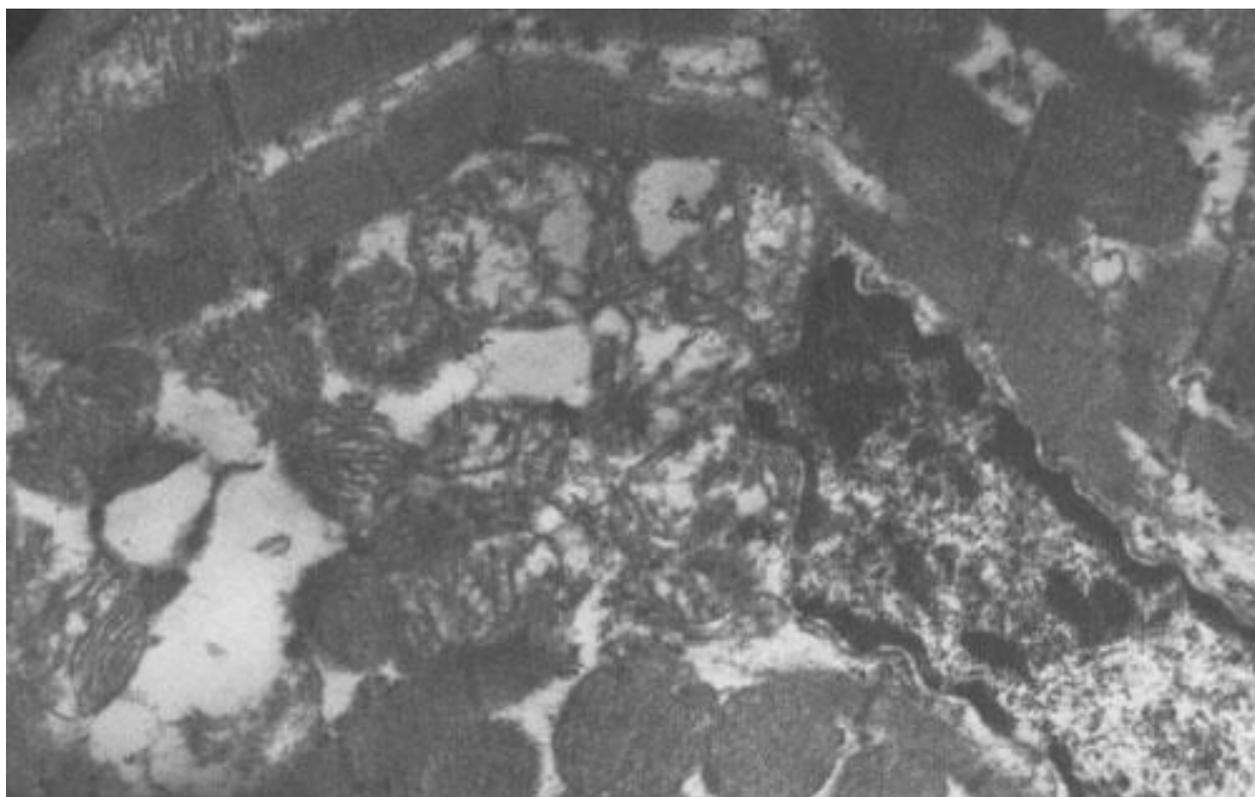
Миокард крысы через 72 часа после введения Вантекса. Очаговый лизис и вакуолизация саркоплазмы кардиомиоцитов. ТЭМ. Ув. 12500х.



Отмечалось значительное расширение и набухание как продольных, так и поперечных канальцев саркотубулярной сети. Деструктивные изменения мембран канальцев особенно наглядно проявлялись на уровне терминальных участков Т-системы канальцев. Ядра кардиомиоцитов зачастую деформированы, с неровными внешними контурами (3.5.3).

Рисунок 3.5.3

Миокард крысы через 72 часа после введения Вантекса. Деформация ядра и деструктивные изменения ядерных мембран кардиомиоцита. ТЭМ. Ув. 11500х.



Конденсированный хроматин обладал высокой электронной плотностью и имел маргинальную локализацию, тесно прилегая к внутренней ядерной мембране. Наружные и внутренние ядерные мембраны разрыхленные, с

дефектами различной протяженности. Кариоплазма выглядела неоднородной, местами была уплотнена с формированием крупных глыбчатых структур. Ядрышки в большинстве кардиомиоцитов нередко фрагментированы. Определенные изменения выявлены в субмикроскопических органеллах кардиомиоцитов. Подавляющее большинство митохондрий имели признаки выраженного набухания, матрикс их был просветлен, а кристы редуцированы и фрагментированы (рис. 3.5.4).

Рисунок 3.5.4

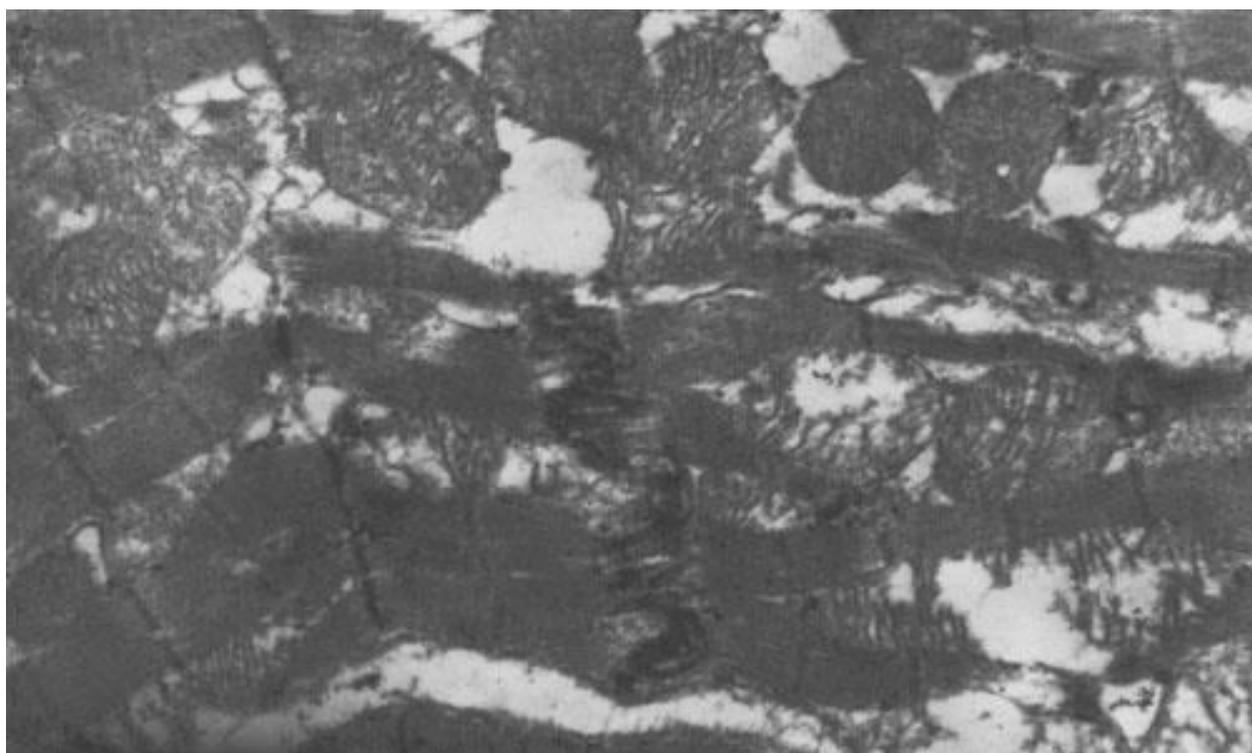
Миокард крысы через 72 часа после введения Вантекса. Набухание, просветление матрикса, редукция и лизис крист митохондрий кардиомиоцита. ТЭМ. Ув. 11500х.



Нередко из-за высокой степени деструкции определялись лишь распавшиеся мелкие фрагменты митохондриальных крист. Сократительный аппарат кардиомиоцитов также подвергался определенным ультраструктурным изменениям в условиях эксперимента. Довольно часто миофибриллы контрактурно изменены, что проявлялось в виде неравномерных уменьшений длины саркомеров или расстояний между Z-мембранами (рис. 3.5.5)

Рисунок 3.5.5

Миокард крысы через 72 часа после введения Вантекса. Контрактурные и деструктивные изменения миофибрилл, мозаичное уменьшение длины саркомера. ТЭМ. Ув. 12500х.



Миофиламенты (толстые миозиновые и тонкие актиновые волокна) зачастую утрачивали характерную для них параллельную ориентированность, приобретая нередко извилистый вид с образованием

достаточно широких пространств между толстыми и тонкими миофиламентами.

Таким образом, введение в организм экспериментальных животных пиретроида Вантекс оказывает отрицательное влияние на морфологическое состояние сердца. Оно проявляется в виде гемомикроциркуляторных нарушений, отека межучной стромы, деструктивных и дистрофических изменений клеток. Эти изменения наиболее выражены через 72 часа после интоксикации и на ультраструктурном уровне проявляются преимущественно в виде дестабилизации мембранных структур кардиомиоцитов. Наиболее отчетливые деструктивные изменения отмечаются со стороны митохондрий кардиомиоцитов, осуществляющих энергетическое обеспечение функциональных и пластических процессов. Существенно изменяется и сократительный аппарат кардиомиоцитов, о чем свидетельствует дезорганизация миофибрилл и их составных компонентов. Полученные данные свидетельствуют о токсическом влиянии Вантекса на состояние миокарда на органном, клеточном и субклеточном уровнях, которое в целом проявляется в виде токсического миокардита.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсификация сельского хозяйства, осуществляемая путем нерационального использования агрохимических препаратов, представляет значительную экологическую проблему с возможным высоким риском развития экологически обусловленной патологии у аграриев. Неблагоприятному воздействию пестицидов подвергаются не только лица, непосредственно работающие с ними, но и проживающие или работающие вблизи обрабатываемых участков, занятые уходом за посевами, сбором и переработкой урожая, содержащего остаточное количество химикатов. Не исключается возможность попадания данных химических соединений в пищевые продукты растительного и животного происхождения. Усиливающееся загрязнение окружающей среды различными химическими соединениями, используемыми в производстве, сельском хозяйстве неуклонно повышает вероятность различных форм отравлений, в связи с чем возрастает число исследований различных аспектов проявления токсического эффекта ксенобиотиков.

Особый интерес представляет влияние на системные параметры организма пестицидов, являющихся по характеру биологического действия наиболее опасными для человека.

Как известно, токсический фактор является одним из наиболее существенных факторов риска, стимулирующих развитие заболеваний сердца. В современной литературе достаточно полно представлен механизм действия на сердечно-сосудистую систему некоторых видов пестицидов, однако кардиотоксический эффект пестицидов нового поколения – пиретроидов изучен недостаточно. Отсутствие исследований о влиянии пиретроида Вантекс на сердце обусловило актуальность темы и послужило основанием для проведения работы.

Целью работы явилась оценка структурных и метаболических изменений миокарда у экспериментальных животных в условиях острого и хронического воздействия интсектоакарицида Вантекс.

Задачи исследования:

7. В экспериментальных условиях определить интенсивность процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и ткани сердца у опытных животных при острой и хронической интоксикации пестицидом Вантекс.
8. Определить состояние ферментов системы антиоксидантной защиты в организме экспериментальных животных при остром и хроническом введении пестицида Вантекс.
9. В остром и хроническом эксперименте изучить степень цитолиза кардиомиоцитов и эндогенной интоксикации в организме опытных животных при воздействии пестицида Вантекс.
10. Оценить степень гипоксии в гомогенатах сердечной ткани белых крыс при введении различных доз пестицида Вантекс.
11. Исследовать влияние пестицида Вантекс на состояние адениннуклеотидной системы миокарда экспериментальных животных.
12. Изучить морфологические особенности миокарда в динамике острой интоксикации Вантексом.

Впервые изучено состояние системы ПОЛ в сыворотке крови и сердечной ткани и АОЗ крови, получены данные о степени цитолиза кардиомиоцитов, эндогенной интоксикации, исследовано развитие гипоксии и состояние адениннуклеотидной системы в ткани миокарда при интоксикации пестицидом Вантекс, подтвержденные ультраструктурными исследованиями. Показано, что использованные дозы пестицида оказывают мембрано-деструктивное действие, активизируют процессы ПОЛ, ингибируют активность ферментов АОЗ. Впервые получены данные о морфологических и

ультраструктурных изменениях в миокарде при интоксикации пестицидом Вантекс.

Установленные особенности изменений свидетельствуют о токсическом повреждении миокарда, что подтверждается морфологическими данными. Изучение патофизиологических механизмов токсического действия пестицида Вантекс на организм позволит улучшить раннюю диагностику интоксикаций при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, разработать новые методы профилактики и патогенетического лечения при острых и хронических отравлениях лиц, работающих с пиретроидами – пестицидами нового поколения.

Результаты исследования направлены на дальнейшее развитие экологической патофизиологии и носят фундаментальный характер. Основные аспекты диссертационной работы внедрены в плановую работу учебного процесса на кафедрах патологической физиологии Второго ТашГосМИ, используются при чтении лекций и при проведении практических занятий по разделу токсикологии.

Основные фрагменты диссертационного материала доложены на:

Научно-практической конференции « Охрана окружающей среды и здоровье человека ». Ташкент, 2003 г. Основные принципы постановки исследований по оценке влияния пестицидов на сердечно-сосудистую систему.

Commercial Potential of Toxins: Developing Toxins for Applications in Drug Discovery and Diagnostics. June 17-19, 2004, Ljubljana, Slovenia. Status of carbohydrates exchange for an acute intoxication with insectoacaricide Vantex.

Научно-практической конференции, посвященной 70 летию НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний. Ташкент, 2004 г. Роль углеводного обмена при острой интоксикации инсектоакарицидом Вантекс.

Научно-практической конференции «Гигиенические аспекты охраны здоровья населения». Ташкент, 2005 г. Морфологические особенности печени и миокарда при интоксикации инсектицидом Вантекс.

Также основные положения диссертации доложены на научном заседании ЦНИЛ и кафедры патологической физиологии Второго ТашГосМИ (Ташкент,2005); на межкафедральной научной конференции кафедр патологической физиологии, биохимии, нормальной физиологии и гистологии Второго ТашГосМИ (Ташкент,2005); на межинститутском научном семинаре кафедр патологической физиологии, биохимии, биологии, биофизики I-II-ТашГосМИ, ТашПМИ и института иммунологии АН РУз. (Ташкент,2005).

Действующее вещество изучаемого пестицида - гамма-цихалотрин, получают из инсектицидно-активных изомеров лямбда-цихалотрина.

На основании экспертизы научного досье фирмы установлено, что Вантекс по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном поступлении относится к веществам 3 класса опасности (СанПиН № 0059-96). Среднесмертельная доза (LD50), установленная для крыс, составляет 820 мг/кг массы тела.

Исследование было проведено на 336 половозрелых белых крысах-самцах массой 180-200 грамм, содержащихся на обычном рационе вивария. Проведено 2 серии экспериментов: острая и хроническая. Для воспроизведения модели интоксикации была использована препаративная форма Вантекса, которая вводилась внутрижелудочно. В каждой серии эксперимента животные были поделены на 4 группы, трем из которых препарат вводился в различной дозировке, четвертая, являясь контрольной, получала 0,9% раствор NaCl.

В первой серии (острой) препарат вводился однократно в дозах 1/5 от LD50 (что соответствует 164 мг/кг.), 1/10 от LD50 (82 мг/кг) и 1/50 LD50

(16,4 мг/кг) и 4 группа - контроль. Забой производился через 2, 24, 48 и 72 часа, а также на 7 и 14 сутки.

Во второй серии экспериментов (хронической) белые крысы получали пестицид внутрижелудочно, ежедневно, 6 раз в неделю на протяжении всего опыта в дозах 1/100 (8,2 мг/кг), 1/500 (1,64 мг/кг), 1/1000 (0,82 мг/кг) от LD 50 и 4 группа служила контролем. Забой производился через 14 суток, 1 месяц, 2, 3, 4 месяца и также через 1 месяц после последней затравки.

Материалом для исследования явилась ткань миокарда и кровь.

В установленные сроки животных забивали под легким эфирным наркозом декапитацией, в холодной комнате при температуре воздуха  $0 + 2^{\circ}\text{C}$ .

Содержание ДК и ТК в биологических материалах определяли методом Гаврилова В.Б. и Мишкорудной М.М. (1983). Уровень МДА в сыворотке крови определяли по методу Андреевой Л.И. и соавт.(1988).

Активность ферментов СОД и каталазы в сыворотке крови определяли методами Мхитаряна В.Г. и соавт.(1978) и Коралюка М.А. и соавт. (1988).

Содержание компонентов адениннуклеотидной системы в ткани сердца определяли общепринятыми стандартными методами, используя тест-наборы фирмы Voehringer-Mannheim (ФРГ) на основе метода Лампрехта (1974). По сумме содержаний показаний адениннуклеотидов высчитывали их суммарный пул ( $\sum\text{Ad}$ ). Также определяли относительный аденилатный заряд по формуле, что соответствует доле адениннуклеотидов, содержащих макроэргический фосфат, Аткинсон (1968). Исследования проводили на спектрофотометре Hitachi-330 (Япония).

Активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови определялась с помощью тест наборов фирмы Lachema.

Об эндогенной интоксикации в организме экспериментальных животных судили по уровню СМП и парамецийному тесту. Определение содержания СМП проводили методом Габриэляна Н.И. и соавт. (1983), определение

токсичности сыворотки крови проводили методом Г.А.Пафамова и соавт. (1980).

Содержание ПВК в сыворотке крови и миокарде определяли по методу Цоха и Лампрехта (1970). Определение активности ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД проводилось при помощи тест наборов OY MEDIX AB. Содержание МК в сыворотке крови и гомогенатах сердечной ткани определяли по методу Хохорста (1981).

При действии липофильных ксенобиотиков и увеличении активности монооксигеназ продукция активных форм кислорода существенно возрастает и интенсификация ПОЛ при этом вносит существенный вклад в развитие картины интоксикации. Антирадикальная и антиперекисная защита рассматривается как система, состоящая из первичного звена и вторичного звена. Первичное функционирует на стадии образования активных радикалов и перекиси водорода и включает супероксиддисмутазу, каталазу, селензависимую глутатион-пероксидазу, восстановленный глутатион, глутатион-редуктазу. Вторичное звено включает в себя токоферолы, аскорбиновую кислоту, каротин, витамин К[75]. Центральное место в этой системе занимают СОД, которая, взаимодействуя с супероксидными анионами, способствует их превращению в перекиси, и каталаза, участвующая в разрушении перекисных соединений..

Нарушение баланса процессов активизации и ингибирования перекисного окисления, как правило, усиливает ПОЛ и нарушает свойства биологических мембран [129,130]. В связи с этим особую важность представляло изучение системы ПОЛ/АОЗ при интоксикации инсектоакарицидом Вантекс.

Проведенные исследования показали, что интоксикация пестицидом уже через 2 часа приводит к существенному повышению содержания МДА, ДК и ТК в сыворотке крови животных в остром опыте, причём содержание МДА и ДК продолжало оставаться на высоких уровнях у животных двух первых групп, получавших пестицид в дозах 1/5 и 1/10 от LD50 и восстанавливалось только через 2 недели (МДА) и 7 суток (ДК) после интоксикации.

При хронической интоксикации, хотя более высокие значения ДК все еще выявлялись у животных, однако общая картина сводилась к тому, что содержание промежуточных (МДА) и конечных (ТК) продуктов ПОЛ приобрело четкую тенденцию к снижению.

Интенсификация ПОЛ наблюдалась и в митохондриальной фракции гомогенатов сердечной ткани опытных животных после 4-х месячного хронического воздействия Вантекса., свидетельствующая о нарушении энергетической функции с возникновением гипоксии [133].

Известно, что интенсивность процессов ПОЛ лимитируется ферментами АОЗ. Проведенный нами острый эксперимент выявил значительное снижение активности каталазы и СОД в крови после введения всех трех доз Вантекса, наиболее выраженные у животных 1-й группы, получавших наибольшую дозировку, однако изменения активности СОД были более выражены по значениям и по длительности.

Исследование активности каталазы и СОД при хроническом воздействии Вантекса позволило установить, что состояние данных показателей антиоксидантной системы у животных 1-й и 2-й группы также значительно угнеталось, что свидетельствует о дальнейшей интенсификации мембранодеструктивных процессов.

Известно, что при ряде патологических состояний наблюдается гиперферментемия, обусловленная либо интенсификацией цитолиза, либо непосредственным некрозом тканей. В обоих случаях повышение активности органоспецифических ферментов свидетельствует о нарушении клеточной проницаемости. Более того, некоторые авторы считают, что ферментемия является важным критерием тяжести интоксикации организма [15].

Наши исследования также показали, что уже через 2 часа после острого воздействия пестицида повышается практически в 2 раза активность трансаминаз в сыворотке крови, причем активность АлАТ увеличивается значительно, чем АсАТ. При хроническом влиянии препарата активность

трансаминаз также имеет тенденцию к повышению у животных 2 групп и превышает более чем в 3,2 и 2,2 раза контроль, и месячный период после последней затравки был недостаточным для их нормализации. В ходе эксперимента было установлено, что Вантекс не вызывает гибели животных, что, в свою очередь, позволило сделать вывод о кумулятивных свойствах препарата, носящих функциональный характер.

Полученные результаты свидетельствуют, что степень цитолиза в динамике интоксикации имеет однонаправленные изменения у животных всех опытных групп, однако более высокие значения активности трансаминаз наблюдаются у животных, получавших большую дозу. Эти данные также подтверждают факт нарушения проницаемости кардиомиоцитов.

Цитолиз, накопление различных промежуточных продуктов метаболизма по всей вероятности должны привести к развитию эндотоксемии. Существует несколько известных методов оценки степени эндогенной интоксикации. Нами для оценки были выбраны два метода - определение содержания СМП, как показатель степени деградации белковых молекул и парамецийный тест - для оценки эндотоксемии, обусловленной накоплением низкомолекулярных, недоокисленных токсичных продуктов метаболизма [23,42,72].

Изучение степени эндогенной интоксикации в организме белых крыс показало, что как острое, так и длительное воздействие Вантексом повышало фракции СМП, детектированной при 280 нм в сыворотке крови у животных 3 опытных групп. Аналогичные по направленности, но более выраженные по значимости отмечены изменения в содержании СМП, определенном при 254 нм, причем при длительном воздействии препаратом уровень СМП 280 нм и 254 нм у животных, получавших наименьшую дозировку, не отличался от контроля.

Известно, что СМП, действуя как вторичные эндотоксины, нарушают нормальное функционирование многих жизненно важных процессов. Однако, имеются также данные о регуляторных и антиоксидантных

свойствах СМП. Так, показано, что в концентрации 0,6 мг/мл, соответствующей содержанию СМП в сыворотке крови пострадавших с ожогами средней тяжести, эти вещества практически полностью блокируют аскорбатзависимое окисление липидов в тканевых гомогенатах [75]. Исходя из этого можно предполагать, что повышение содержания СМП в сыворотке крови экспериментальных животных 3 опытных групп имеет определённый защитный характер, направленный на регуляцию активности процесса ПОЛ. Результаты полученных исследований парамецийного теста позволяют сделать вывод, что острое и хроническое воздействие пестицидом вызывает эндогенную интоксикацию в организме подопытных животных. Наши данные показали, что период времени жизни одноклеточных при смешивании их с сывороткой крови уменьшается у животных всех 3 опытных групп в остром эксперименте, причем наблюдается выраженная связь с вводимой дозой, тогда как при длительном воздействии Вантексом токсичность сыворотки крови, напротив, была высокой.

Одним из важных вопросов в изучении метаболического состояния организма является интенсивность процесса гликолиза, так как он является центральным механизмом углеводного и энергетического обмена.

Интенсификация гликолиза, в определенной мере, свидетельствует о развитии кислородной недостаточности в организме экспериментальных животных. При этом наблюдается накопление МК в крови и ткани сердца.

Результаты наших исследований показали, что острая интоксикация пестицидом значительно повышала содержание МК через 24-48 часов у животных первых 2 групп, получавших Вантекс в дозах 1/5 и 1/10 от LD 50, причем тенденция к нормализации отмечалась лишь через 2 недели. При хронической интоксикации уровень МК в сыворотке крови не отличался от контроля через месяц после введения препарата, а к концу опыта содержание МК увеличивалось в 2 раза у животных этих же групп. Аналогичные по

направленности изменения наблюдались со стороны активности ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД.

Известно, что миокард способен непосредственно превращать глюкозу в МК и окислять ее по нормальному окислительному пути [82,87]. В этой связи можно предполагать, что сердце активно окисляет МК, синтезированной самой тканью и экстрагированной кровью, для образования энергии. Изменение в содержании ПВК показало противоположную направленность: показатель снижался в 2,4 и 3,5 раза в двух опытных группах с нормализацией через 7 суток – в остром эксперименте; от 1,8 раз до 3,9 раз по сравнению с контролем – в хроническом,

Известно, что сердечная мышца при экстремальных ситуациях, к примеру при острой гипоксии, усиленно потребляет пируват вместо глюкозы [75].

Однако сниженное содержание ПВК в сердечной мышце может быть также результатом ингибирования активности ферментов гликолиза и гликогенолиза,

В литературе имеются сведения, что при моделировании гормонального фона стресса путем введения в организм кроликов гидрокортизона с адреналином наблюдается ингибирование гликолиза и гликогенолиза в сердце. Вероятно, это и приводит к резкому снижению содержания ПВК в сердечной мышце у экспериментальных животных всех трех опытных групп при остром воздействии Вантекса.

Как уже известно, для протекания ферментативных реакций важно не столько абсолютное содержание пиридиновых нуклеотидов, сколько соотношение концентраций окисленных и восстановленных форм, т.е. коэффициент восстановленности (КВП). Кребс, Вич и соавт. предложили рассчитать этот коэффициент на основании констант равновесия реакций, протекающих преимущественно в том или ином компартменте клетки. Учитывая, что при интоксикации резко усиливаются окислительные процессы, накопление восстановленных пиридиннуклеотидов можно

рассматривать своего рода компенсаторной реакцией, подготавливающей определенный орган к повышенной нагрузке.

Известно, что активность тканевого дыхания, гликолиза и связанная с ними продукция макроэргов существенно влияют на индивидуальную реактивность организма к интоксикации. Имеются данные, что под влиянием данного фактора обнаруживаются те индивидуальные особенности разнообразных физиологических функций и приспособительных реакций, которые остаются не выявленными вне экзогенного воздействия. Поэтому можно предполагать, что адаптационная реакция у животных с различной реактивностью к интоксикации также будет отличаться друг от друга. Учитывая это, нас интересовало также содержание адениннуклеотидов, характеризующее интегральное состояние энергетического обмена.

Результаты наших исследований показали, что острая интоксикация Вантексом вызывает аналогичное однонаправленное изменение активности адениннуклеотидов в ткани миокарда, что и хроническое воздействие препаратом, т. е. резкое снижение содержания АТФ и повышение АДФ и АМФ в сердечной ткани.

Превращение 5'-АМФ в аденозин происходит с помощью фермента 5'-нуклеотидазой, которая связана со многими мембранными структурами клеток. Аденозин, являясь мощным сосудорасширяющим средством, приводит к улучшению микроциркуляции, в связи с чем улучшается обеспечение тканей кислородом и выведение продуктов метаболизма. Следовательно, усиление распада адениннуклеотидов в сердце, вероятно, имеет защитную функцию.

Таким образом, обобщая результаты исследований можно сказать, что многие изменения в метаболизме у экспериментальных животных наблюдаются в ранние сроки интоксикации. Это, вероятно, является результатом интенсификации процессов распада запасных веществ, для

получения необходимой энергии, используемой для восстановления нарушенных функций.

Полученные результаты биохимических исследований подтверждаются данными свето- и электронно-микроскопической морфометрии, которые выявили изменения в виде гемоциркуляторных нарушений, отека межклеточной стромы, деструктивных и дистрофических изменений клеток. Эти изменения наиболее выражены через 72 часа после интоксикации и на ультраструктурном уровне проявляются преимущественно в виде дестабилизации мембранных структур кардиомиоцитов. Наиболее отчетливые деструктивные изменения отмечаются со стороны митохондрий кардиомиоцитов, осуществляющих энергетическое обеспечение функциональных и пластических процессов. Существенно изменяется и сократительный аппарат кардиомиоцитов, о чем свидетельствует дезорганизация миофибрилл и их составных компонентов. Полученные данные свидетельствуют о токсическом влиянии Вантекса на состояние миокарда на органном, клеточном и субклеточном уровнях, которое в целом проявляется в виде токсического миокардита.

## ВЫВОДЫ

1. Острое и хроническое введение различных доз Вантекса приводит к увеличению содержания ДЖ, ТК и МДА в сыворотке крови. Интенсификация ПОЛ особенно отмечается в митохондриальной фракции сердечной ткани экспериментальных животных после 4-х месячного хронического воздействия пестицида, когда показатели превышают контроль практически в 2 раза, причем наибольшие изменения характерны для конъюгат.
2. Интоксикация препаратом сопровождается ингибированием активности СОД и каталазы, степень которой зависит от вводимой дозы и сроков исследования: в остром эксперименте – через 2 часа после введения всех трех

доз Вантекса, при хроническом введении – к концу 1 месяца ингибируется активность каталазы, с 14 суток – активность СОД. Эти изменения совпадали с активизацией ПОЛ в биопробах, особенно в митохондриальной фракции миокарда, являясь пусковым механизмом гиперлипเปอร์оксидации.

3. Острое и хроническое отравление Вантексом приводит к повышению активности трасаминаз, накоплению среднемолекулярных токсичных метаболитов при укорочении продолжительности жизни парамеций в сыворотке крови.

4. Интоксикация пестицидом характеризуется развитием гипоксии в ткани миокарда, что проявляется увеличением содержания МК и снижением содержания ПВК в сыворотке крови и, особенно, в гомогенатах сердечной ткани, как в остром, так и в хроническом эксперименте, что совпадает с повышением активности ЛДГ и  $\alpha$ -ГБД в сыворотке крови опытных животных.

5. Острое и хроническое введение пестицида приводит к нарушению энергетического обмена, проявляющееся снижением уровня АТФ, повышением содержания АДФ и АМФ в гомогенатах сердечной ткани. Выявлена прямая зависимость от вводимой дозы, более выраженная при острой интоксикации.

6. Морфологическое исследование сердечной ткани в динамике острой интоксикации пестицидом выявило глубокое токсическое воздействие Вантекса на состояние миокарда на органном, клеточном и субклеточном уровнях, проявляющееся в виде токсического миокардита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов Б.Д. К вопросу об ускоренной оценке кардитоксического действия пестицидов // Сб. науч. трудов Рязанского мед. ин-та.- Рязань,1983.-Т.8.-С.80-82
2. Абрамов Б.Ю. Методические подходы к оценке кардиотоксического действия пестицидов в эксперименте на животных //Вопросы профилактической токсикологии.- М., 1985.-С.112-114
3. Андреева Л.И., Кожемякин Л.С., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с ТБК //Лаб. дело.-1988.-№11.-С.41-43
4. Арипов А.Н., Фесенко Л.М. Клиническая биохимия. Методы.- Ташкент, 2000.-С.60-61
5. Аскарлова Н.И. Влияние гербицида «Реджио» на функционально-метаболические, реологические параметры крови и микроциркуляцию внутренних органов (печени, почек): Автореф. дис. ...канд. мед. наук.-Т., 2005.-18 с.
6. Атеросклероз аорты и коронарных артерий у населения Ташкента / М.С. Абдуллаходжаева, Ю.Ю. Утепов, А.М. Даурахонов и др. // Эпидемиология ишемической болезни сердца и атеросклероза в различных регионах СССР (кооперативное исследование): матер. науч.-практ. конф.- Таллин, 1989.-С.1
7. Ахмедов Б.Х., Салиев К.К. Показатели периферической крови у крыс при хронической интоксикации пестицидами // Мед. журн. Узбекистана.-2000.-№3.-С.89-90
8. Ахмерова А.А. Воздействие пестицидов на структуру органов экспериментальных животных //Пробл. гигиены и организации здравоохранения в Узбекистане.-Т., 1977.-Вып.VI.-С.52-55

9. Бадаева Л.Н. Потенциальная опасность воздействия хлорорганических пестицидов // Врачеб. дело.-1986.-№6.-С.104-108
10. Бадаева Л.Н., Нероденко Н.И. Гистогенез плаценты и кардиотоксический эффект у потомства крыс под влиянием синтетического пиретроида децис // Врачеб. дело.-1991.-№10.-С.68-71
11. Балашова Т.С., Ситров Н.К., Герасимов А.М. Роль антиоксидантов в действии тироксина на физиологические свойства миокарда у крыс // Физиологический журнал им. Сеченова.-1990.-№10.-С.312-316
12. Белкина Л.М., Салтыкова В.А., Пшенникова М.Г. Крысы линии Август более устойчивы к острому инфаркту миокарда, чем крысы популяции Вистар // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы: Тез. докл. II Российского конгресса по патофизиологии.-М., 2000.-С.59-60
13. Белоножко Г.А., Кучак Ю.А. Токсическое действие пестицидов на внутриклеточную энергетику сердечной мышцы // Фармакология и токсикология.- Киев, 1974.- Вып.9.-С.186-189
14. Берштейн Л.М. Джокерная роль глюкозы в развитии основных неинфекционных заболеваний человека: Обзор литературы // Вестн. РАМН.- 2005.-№2.-С.48-51
15. Биохимические критерии ранней диагностики интоксикации при проведении периодических медицинских осмотров работающих с пестицидами группы пиретроидов: Метод. рекомендации /Сост.А.У. Садиков.-Т.,2003.-7 с.
16. Бойкулов М.Ч. Сравнительная характеристика аорты крыс в норме и при воздействии пестицидов // Морфология.- СПб, 2004.-№4.-С.22
17. Ботнарь В.И., Мартынюк К.И., Кишнарь Л.Л. Распространенность артериальной гипертонии среди жителей сельской

местности, контактирующих с пестицидами //Врачеб. дело.-1990.-№4.-С.112-113

18. Вендило М.В. Изучение кардиотоксического действия пестицидов методом электронной микроскопии в токсикологическом эксперименте //Вопросы профилактической токсикологии.-М., 1985.-С.28-31

19. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты //Вест. РАМН.-1998.-№7.-с.43-51

20. Влияние актопротекторов на перекисное окисление липидов и состояние мембран эритроцитов у крыс при отравлении карбофосом /В.А.Мышкин, И.А.Гуляева, Р.Б.Ибратуллина и др. //Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 2004.-№3.-С.10-12

21. Влияние пестицида флуометурона (каторана) на матричный синтез РНК //Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1992.- №3.- С.256-263

22. Влияние среднемолекулярных пептидов крови при ожогах на сократимость изолированного миокарда и регуляцию сердечного ритма /Б.М.Вальдман, А.С.Пужевский, И.А.Волчегорский и др. //Пат. физиология.-1988.-№6.-С.40-42

23. Габриэлян Н.Н., Левицкий Э.Р., Щербанова О.И. Гипотеза средних молекул в практике клинической нефрологии //Терапевт. арх.-1983.-№6.-С.76-78

24. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови //Лаб. дело.-1983.-№3.-С.33-35

25. Гадалина И.Д. Некоторые методические подходы к оценке кардиотоксического эффекта пестицидов с учетом возрастного фактора //Гигиена и санитария.-1990.-№7.-С.77-78

26. Гадалина И.Д., Михайлова О.Г., Вендило М.В. Экспериментальное изучение кардиотоксического действия пестицидов сульфокарбатиона К //Гигиена и санитария.-1990.-№11.-С.35-38

27. Гематологические и биохимические изменения у животных, подвергавшихся воздействию хардина и этанола /Я.Д.Павлюк, Д.А.Чура, Л.С.Еремеева и др. //Гигиена и санитария.-1987.-№10.-С.17-19

28. Голиков М.А., Попович М.И. Изменение сократительной функции изолированного сердца при длительном воздействии пестицидов // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии в Молдавской ССР.- Кишинев, 1988.-С.78-83

29. Гончарук Е.И., Бардов В.Г., Омельчук С.Т.Экспериментальное изучение комбинированного действия пестицидов и радионуклидов на организм //Гигиена и санитария. - 2001. - №5. - С. 64-67

30. Данные интернета

31. Гродецкая Н.С. Проблема прогнозирования в эксперименте опасности развития отдаленных последствий влияния химических соединений на сердечно-сосудистую систему // Сборник трудов Рязанского мед. института.-Рязань,1983.-Т.80.-С.87-90

32. Дегтерёв Г.В. Влияние пестицидов на функциональное состояние и работоспособность работающих //Актуал. пробл. гигиены, токсикологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан: Матер. VII съезда гигиенистов, сан. врачей, эпидемиологов и инфекционистов Республики Узбекистан.- Ташкент, 2000.-С.119

33. Дегтерёв Г.В. Комбинированное воздействие вредных веществ на организм работающих при производстве гербицидов трефлан // Актуал. пробл. гигиены, токсикологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан: Матер. VII съезда гигиенистов, сан. врачей, эпидемиологов и инфекционистов Республики Узбекистан.- Ташкент, 2000.- С.119

34. Диагностическое значение некоторых морфологических показателей состояния сердечно-сосудистой системы экспериментальных животных в токсиколого-гигиенических исследованиях/ Т.А. Кочеткова,

Н.И. Николаева, М.В. Вендило, Ю.В. Иванов // Гигиенические аспекты профилактики сердечно-сосудистой патологии при воздействии факторов окружающей и производственной среды.-М.,1982.-С.132-135

35. Довжанский И.С., Герштейн Е.Г., Абаева Т.П. Прогнозирование хронической интоксикации пестицидами у сельскохозяйственных рабочих по состоянию липидного обмена // Медицина труда и пром. Экология.-1996.-№1.-С.20-22

36. Егiazарян А.Р. Действие десмедифама и фенмедифама на сердечно-сосудистую систему белых крыс в хроническом эксперименте //Эксперим. и клинич. мед.-1990.-№2.-С.193-199

37. Иваницкий В.А. Состояние симпато-адреналовой системы миокарда крыс в условиях длительного воздействия пестицидов и полимерных материалов //Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов.-1986.-Вып.16.-С.89-92

38. Иванова С.И., Петровская О.Г., Павлова И.И. Изменение метаболизма миокарда животных при действии некоторых пестицидов // Актуал. вопросы гигиены применения пестицидов в различных климато-географических зонах: Матер. Всесоюз. науч. сессии.- Ереван,1976.-С.118-120

39. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы миокарда при адреналиновом повреждении сердца /М.А.Алиев, А.К.Бекболотова, Л.С.Костюченко, В.А.Лемешенко // Кардиология.-1989.-№9.-С.77-81

40. Искандаров Т.И. Основные итоги и направления эколого-гигиенических исследований в РУз, задачи на перспективу // Современные проблемы экологии, гигиены и здоровья населения Узбекистана. - Т.,1994,- С.3-6

41. Искандарова Г.Т. Гигиена и токсикология пестицидов, внедряемых в сельское хозяйство Республики Узбекистан: Автореф. дис. ...док. мед. наук.-Т.,1996.-44 с.

42. Исследование протекторов, модулирующих повреждающее действие пептидов группы «средних молекул» на клетки крови /С.Г.Галактионов, В.В.Николайчик, В.М.Юрин и др. //Хим.-фарм. журн.-1991.-№11.-С.8-10

43. К проблеме влияния пестицидов на здоровье: Обзор / А.В. Павлов, Н.Ф. Борисенко, В.С. Гулянный, В.А. Григорьев // Гигиена и санитария.-1996.-№4.-С.60-63

44. Каган Ю.С., Луканева А.М., Родионов Г.Д. Влияние пестицидов на развитие некоторых видов экспериментальной патологии сердечно-сосудистой системы //Фармакология и токсикология. – Киев, 1974.- Вып.9.- С.189-196

45. Каган Ю.С., Паньшина Т.Н., Сасинович Л.М. Биохимические эффекты токсического действия синтетических пиретроидов //Гигиена и санитария.-1986.-№1.-С.7-9

46. Каган Ю.С., Овсянникова Л.М. Некоторые актуальные вопросы токсикологии пестицидов // Физиологически активные вещества.-1990.-№22.- С.1-9

47. Кадырова Д.Э. Ингаляционная оценка загрязнения объектов внешней среды паноктином-35 при его применении в сельском хозяйстве Узбекистана в качестве протравителя семян // Гигиена окружающей среды.- Т.,2001.-С.141-142

48. Каримов Х.Я., Карабанович А.К., Хакимов З.З. Патофизиологические аспекты монооксигеназной системы.- Ташкент,1994.- 212 с.

49. Клейнер С.И., Слепакова О.Б., Аллабергена Ф.И. Механизмы патологических процессов //Вопр. патобиохимии в патологии повреждений.- Т., 1983.- С.37-42
50. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушение // Токс. вест.-1997.-№3.-с.17-22
51. Клисенко М.А., Перенко Д.Б. Синтетические пиретроиды: свойства, метаболизм, методы анализа // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений.-1981.-Вып.12.-С.67-70
52. Курляндский Б.А. Токсикология на рубеже веков: состояние, проблемы, перспективы // Токсикологический вестник.-1998.-№6.-С.6-9
53. Лившиц Р.И., Вальдман Б.И., Волчегоский И.А. Роль среднемолекулярных пептидов крови в развитии кардиодепрессии при термических ожогах //Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1986.-№3.-С.280-282
54. Литвинов Н.Н. Методология новых стратегий охраны здоровья населения от техногенных химических воздействий //Медицинские труды в третьем тысячелетии: Тез. докл.-М.,1998.-С.15-16
55. Луканева А.М., Родионов Г.А. О воздействии пестицидов на сердечно-сосудистую систему // Гигиена труда: Респ. межвед. сб.- М.,1978.- Вып.14.-С.86-90
56. Мазуров И.В. Нормы показателей сердечно-сосудистой системы лабораторных животных (крыс) // Гигиена и санитария.-1989.-№2.-С.84-86
57. Маковская С.И., Бритван И., Рауцкине В.Т. Морфологические и электронномикроскопические изменения внутриорганных кровеносных сосудов при воздействии некоторых пестицидов //Морфология.- Киев,1982.- Вып.8.-С.30-33
58. Маркова Е.А., Мисула И.Р. Особенности энергетического метаболизма, гликолиза и тканевого дыхания миокарда у высоко и низкоустойчивых к гипоксии крыс //Физиол. Журн.-1985.-№6.-С.737-739

59. Методологическая оценка токсико-гигиенических и клинических подходов к изучению действия пестицидов на организм человека/В.Н. Башкин, Е.В. Евстафьева, В.Р. Заречный, С.А. Зинченко .-Пушино, 1991.-18 с.

60. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) : Учеб. пособие /Под ред. М.И. Прохоровой.-Л.: Изд-во Ленингр. Ун-та, 1982.-272 с.

61. Методы определения интенсивности переаминирования тканевых циклических аминокислот между и  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой и использования их для раннего выявления патологических процессов интоксикации пестицидами группы пиретроидов: Метод. Рекомендации /Сост. М.А. Хамракулов.-Т.,2003.-12 с.

62. Миркамалова Л.И. Спонтанная миграция лейкоцитов и фактор, ингибирующий миграцию их у мышей при интоксикации пестицидами // Вторичные иммунодефицитные состояния: (этиология, патогенез, диагностика и лечение).-Т.,1989.-С.93-95

63. Михайлова О.Г., Иванов Ю.В. Экспериментальные исследования по выявлению атерогенной опасности пестицида сумилекс //Гигиена и санитария.-1989.-№5.-С.82-83

64. Модулирующее действие среднемолекулярных пептидов на течение ожоговой болезни в эксперименте /И.А.Волчегорский, Б.М. Вальдман, Н.А.Скобелева и др. //Пат. физиология.-1992.-Вып.1.-С.31-35

65. Наджимутдинов К.Н. Монооксигеназная система: состояние проблемы и перспективы изучения // Мед. журн. Узбекистана. -1997.-№11-12.-С.10-12

66. Надьмайтени Л., Мароши Д. Кардиотоксическое влияние фосфорорганических пестицидов: С. Из Венгрии // Гигиена и санитария.-1983.-№11.-С.72-73

67. Новиков Ю.И., Стулова М.А. К вопросу о диагностическом значении лактатдегидрогеназы и ее изоэнзимов при инфекционно-аллергическом миокардите и ревматизме // Труды института.- Сер.: Терапевтическая.-М.,1976.-Т. 64, Вып.6.-С.159-160

68. О структурных изменениях в печени и сердце крыс при воздействии пестицидов / Е.И. Маковская, Н.Р. Борейко, И.Я. Бритван, М.С. Пушкарь // III съезд патологоанатомов УССР.- Ивано-Франковск, 1981.-С. 12-14

69. Опи Л.Х. Обмен веществ и энергии в миокарде // Физиология и патология сердца /Пер. с англ.- М..1988.-Т.2.-С.7-63

70. Особенности биологического действия препарата ПАВ – 2 и коррекция метаболических нарушений путей воздействия биологически активных веществ / А.У. Садилов, М.Х. Халматова, С.А. Букреева и др. // Актуальные проблемы гигиены и токсикологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан: Матер. VII съезда гигиенистов, сан. врачей и инфекционистов. - Ташкент, 2000.-С.102

71. Оценка уровня перекисного окисления липидов при остром отравлении кошек фосфорорганическим пестицидом и влияние антиоксиданта ионола на их выживаемость/И.А. Тараканов, Я.К. Курамбаев, М.М. Бордюков, В.А. Сафонов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1996.-№12.-С.625-628

72. Пафомов Г.А., Бурдиче Ф.А., Ширипова М.И. Экспресс-метод определения токсических свойств крови и лимфы с помощью парамеций при экзо- и эндотоксикологии //Сов. мед.- 1980.-№1.-С.42-44

73. Перекисное окисление липидов при эмоциональном стрессе у крыс: корреляция с параметрами свободного поведения /А.С.Сосновский, Ц.И.Соколова, С.Р.Рибаров и др. //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1992.-№1.- С.19-20

74. Пестицидларни куллаш гигиенаси ва уларни айрим, биргаликда, кетма-кет ва кушилган холдаги таъсири токсикологияси / Н.М. Демиденко, С.Р. Мусамухамедов, М.Г. Миргиязова и др. // Патология.-2000.0№3.-С.98-99
75. Поберёзкина Н.Б., Осинская Л.Ф. Биологическая роль супероксиддисмутаза // Украинский биол. жур.-1989.-Т.-№2.-с.14-21
76. Показатели перекисного окисления липидов органов крыс с различной устойчивостью к гипоксии /Л.М.Хачатурьян, В.М.Гукасов, П.Г.Комаров и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед.-1996.-№1.-С.26-30
77. Показатели липидного обмена как биохимические критерии оценки и профилактики ранних проявлений атеросклероза у лиц, контактирующих с пестицидами: (Метод. рекомендации) / Сост. И.Б. Бойко, Н.Г. Попов.-Т.,1984
78. Попович М.И., Голиков М.А. Влияние хронического токсического воздействия пестицидов на функцию и энергетический метаболизм сердца // Здравоохранение. Кишинев.-1988.-Т. 4.-С.34-37
79. Попович М.И., Сырбу С.И. Функциональное состояние системы Ca<sup>2+</sup>-насоса сердечной мышцы при кардиотоксическом воздействии пестицидов //Актуал. вопросы сердечно-сосудистой патологии Молдавской ССР: Сб науч. тр.- Кишинев, 1988.-С.120-125
80. Потапов А.И., Ракитский А.М. Российская гигиеническая классификация пестицидов // Гигиена и санитария.-1997.-№6.-С.21-24
81. Рахманин Ю.А., Румянцев Г.И., Новиков С.М. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария.-2001.-№5.-С.3-7
82. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., Меерсон Ф.З. Увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты сердца при адаптации к коротким стрессовым воздействиям //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1987.-№4.-С.411-413

83. Сасинович Л.М. Характер комбинированного действия синтетических пиретроидов с другими пестицидами //Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов.-1987.-Вып.17.-С.59-62

84. Современное состояние проблемы изучения канцерогенной, тератогенной и гонадогенной активности пестицидов/ Е.А. Баглей, Л.В. Марцонь, Н.Н. Недопитанская и др. // Актуальные вопросы токсикологии, гигиены применения пестицидов и полимерных материалов в народном хозяйстве: Тез. докл.- Киев, 1990.-С.144

85. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой /В.И.Каравенко, П.П.Голиков, Б.В.Давыдов, А.А.Андреев //Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 2004.-№1.-С.8-10

86. Состояние системы дыхания и кровообращения при комбинированном воздействии пестицидов /Л.М.Каскевич, В.С.Гуменный, И.Е.Колпаков, Л.П.Соболева //Съезд гигиенистов и санитарных врачей Азербайджана, 4-й.- Баку, 1981.- С.113-115

87. Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов сердца, печени и мозга крыс с различной устойчивостью к гипоксии / М.Л. Хачатурьян, В.М. Гукасов, П.Г. Комаров и др. // Бюл. эксперим. биологии и мед.-1996.-№2.-С.138-143

88. Сравнительная оценка разных методов детоксикации при пестицидной интоксикации организма / К.А. Махмудов, А.Р. Гутникова, Н.Х. Абляева и др. // Токсикологический вестник.-2004.-№2.-С.9-12

89. Стулова М.А. Лактатдегидрогиназа и ее изоферменты в диагностике кардитов // Основные достижения в изучении ревматических заболеваний в СССР: Тез.-М.,1978.-С.159-160

90. Тимофеевская Л.А., Петрова Л.П. Экспериментальная оценка пиретроидов //Гигиена и санитария. - 2000. - №4. - С. 45-48

91. Токсикологическая характеристика инсектицида перметрина в хроническом эксперименте /М.Г. Миргиязова, М.А. Бахадиров, Г.Ю. Шапиро, Т. А. Атамеядов // Актуальные вопросы гигиены села.- Ташкент,1982.-С.45-47
92. Тохтаева У.С. Активность ферментов энергетического обмена у детей с врожденными пороками сердца //Мед. журн. Узбекистана.-2003.-№2.- С.34-35
93. Трахтенберг И.М. Основные итоги экспериментального изучения кардиотоксического действия вредных веществ //Гигиена труда и проф. заболевания.-1986.-№12.-С.43-48
94. Трахтенберг И.М., Бабаян Э.А. Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система. – Ереван,1992. – 276 с.
95. Трахтенберг И.М., Тычинин В.А. Приоритетные аспекты проблемы кардиотоксического действия потенциально токсичных химических веществ // Матеріали 6-го конгресу кардіологів України: Тези наукових доповідей. – Киев, 2000. – С. 26-27
96. Хамракулова М.А. Гигиеническая значимость биохимических изменений в организме при воздействии пестицидов кварк и мезон в условиях оптимальной и высокой температур воздуха и разработка патогенетической профилактики: Автореф. дис. ...канд.мед.наук.-Т., 2001.-16 с.
97. Хрунин А.В. Антихолинэстеразное действие потенциальных фосфоорганических синергистов пиретроидов //Гигиена и санитария.- 200.- №3.-С.66-70
98. Хусинов А.А. Патологические и нейроэндокринные аспекты влияния пестицидов на течение патологических процессов: (экспериментальное исследование).-Ташкент: Изд-во Ибн Сино, 2001.-220 с.

99. Чубирко М.И. Гигиеническая оценка воздействия пестицидов на окружающую среду и здоровье населения //Здравоохранение Рос. Федерации.-2002.-№1.-С.29-31

100. Шакиров Д.Ф., Еникеев Д.А. Состояние системы перекисного окисления липидов в организме экспериментальных животных после воздействия циклических углеводов //Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 2003.-№1.-С.26-28

101. Щицкова А.П., Николаева Н.И., Гадалина И.Д. Гигиеническая оценка кардиотоксического действия некоторых пестицидов // Гигиена и санитария.-1986.-№6.-С.4-7

102. Экспериментальные исследования по изучению кардиотоксического и атерогенного действия пестицидов / В.К. Самойлов, Ю.С. Сапунов, М.В. Вендило и др. //Гигиенические аспекты профилактики сердечно-сосудистой патологии при воздействии факторов окружающей производственной среды.-М.,1982.-С.111-114

103. Actions of pyrethroid insecticides on sodium currents, action potentials, and contractile rhythm in isolated mammalian ventricular myocytes and perfused hearts. / C.I. Spencer, K.H.Yuill, J.J. Borg et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 2001.- Vol.299.-N1.-P.399

104. Alavanja M. C-R, Sandler P.P., Mamaster S.B. The agricultural health study // Environmental health Perspectives.-1996.-Vol.104.-N 4.-P.362-369

105. Antov G., Buzidi A., Shumkov N. The effect of the acetanilide herbicide Acetochlor on the cardiovascular system of white rats // Probl. Khig.- 1991.-Vol.-16.-P.106-114

106. Atkinson D.E. The Energy Charge of the Adenilate Pool as a Regulatory Parameter. Interaction with Feedback Modifiers // Biochemistry.- 1968.-v.7.-N11.-P.4030-4034

107. Azad A., Lall S.B., Mitra S. Effect of N-acetylcysteine and L-NAME on aluminium phosphide induced cardiovascular toxicity in rats // *Acta Pharmacol. Sin.*- 2001.-Vol.22.-N4.-P.298-304
108. Badaeva L.N, Nedorenko N.I. Placental histogenesis and the cardiotoxic effect in rat progeny under the influence of the synthetic pyrethroid Decis // *Vrach. Delo.* -1991.-N10.-P.68-71
109. Beghetti M., Wilson G. J., Bohn D., Benson L. Hypersensitivity myokarditis caused by an allergic reaction to cefaclor // *J. of Pediat.* – 1998. – v. 132.,N1.-P.172-173.
110. Berlin J.R, Akera T., Brody T.M. The inotropic effects of a synthetic pyrethroid decamethrin on isolated guinea pig atrial muscle // *Eur. J. Pharmacol.* - 1984.-Vol.98.-N3-4.-P.313-322
111. Blasiak J. Comparison of the action of an organophosphorus insecticide and its metabolite on chloride and sulfate transport in erythrocyte membrane // *Zeitschrift transport fur Natur fassung J. Biosciences.*-1996.- Vol.51.-N3-4.-P.226-232
112. Bomser J.A., Casida J.E. Diethylphosphorylation of rat cardiac M2 muscarinic receptor by chlorpyrifos oxon in vitro // *Toxicol. Lett.*-2001.-Vol.119.-N1.-P.21-26
113. Calcineurin regulates ryanodine receptor/Ca(2+)-release channels in rat heart / A. Bandyopadhyay, D.W. Shin, J.O. Ahn, D.H. Kim // *Biochem J.* - 2000.- Vol.352.- Pt 1.-P.61-70
114. Colborn T. Pesticides – how research has succeeded and failed to translate science into policy // *Arch. Environ. Health.*-1995.-Vol.103.-P.81-85
115. Corton J.M., Hardie D.G. Regulation of lipid biosynthesis by the AMP-activated protein kinase and its role in the hepatocellular response to stress // *Progress in Liver Diseases.*-1996.-v.14.-P.69-99
116. Czok R., Lamprecht W. In: //*Methoden der enzymatischen Analyse.*-Berlin.-1970.-Bd2.-S.1407-1411

117. Daruich J., Zirulnik F., Gimenez M.S. Effect of the herbicide glyphosate on enzymatic activity in pregnant rats and their fetuses // Environ. Res.-2001.- Vol.85.-N3.-P. 226-231

118. Diazinon treatment effects on heart and skeletal muscle enzyme activities / J.G. Wilkinson, W. Rajendra, P.C. Oloffs, E.W. Banister // J. Environ. Sci. Health.-1986.-Vol. 21.-N2.-P.103-113

119. Effect of pirimiphos-methyl on proteolytic enzyme activities in rat heart, kidney, brain and liver tissues in vivo / D. Mantle, M.A. Saleem, F.M. Williams et al. // Clin Chim Acta -1997.- Vol. 262.- N1-2.- P.89-97

120. Effects of repeated oral postnatal exposure to chlorpyrifos on open-field behavior in juvenile rats / R.L. Carr, H.W. Chambers, J.A. Guarisco // Toxicol Sci. -2001 – V.59,N2.-P.260-267

121. Evaluation of the toxic effects of cypermethrin inhalation on the frog heart /B. Coskun, U.Comelekoglu, A. Polat, F.F. Kaymaz //Ecotoxicol. Environ Saf.-2004.-V.57, N2.-P.220-225

122. Fetal heart development in the nitrofen-induced CDH rat model: the role of mechanical and nonmechanical factors / J. Correia-Pinto, M.J. Baptista, C. Pedrosa et al // J. Pediatr. Surg.-.2003.-Vol.38.-N10.-P.1444-1451

123. Frank C., Sicken R.L. Assessment of safety risk of chemicals inception and evolution of the A.O.J. and close-rusponce modeling procedures // Toxikol. Left.-1991.- Vol. 59.-N1-3.-P.540

124. Gadalina I.D., Mikhailova O.G., Vendilo M.V. Experimental study of cardiotoxic effect of the pesticide sulfocarbathione // Gig. Sanit.-1990.- N11.-P.35-38

125. Giermaziak H. Organ changes in rabbits and rats in phosphothioaliphatic acid poisoning. I. Effect of inhibition of cholinesterase and various marker lysosomal hydrolases on organ changes in rabbits and rats in phosphothioaliphatic acid poisoning // Med. Pr. -1989.-Vol. 40.-N2.-P.69-79

126. Giermaziak H. Organic changes in rabbits and rats in phosphorothioaliphatic compound poisoning. III. The histomorphologic picture of selected internal organs, especially the myocardium, in rats and rabbits in phosphorothioaliphatic pound poisoning treated with oximes // *Med. Pr.* -1989.-Vol.40.-N4.-P.228-237

127. Hohorst H.J. In :// *Methoden der enzymatischen Analyse.*-Berlin.-1970.-Bd2.-S.1425-1429

128. Hybrid ubiquinone: novel inhibitor of mitochondrial complex I / H. Yabunaka, A. Kenmochi, Y. Nakatogawa et al // *Biochim. Biophys. Acta.*-2002.-Vol.1556.-N2-3.-P.106-112

129. Inoyatova F.H. Volue of monooxygenase system (MOS) induction for endotoxins metabolism in hepatic injury // *Exp. Toxic. Pathol.*-1994.-Vol.14, N6.-P.447-452

130. Irgashev Sh. B., Yuldashev N. M., Guriev S. B., Shodimetova Sh. A., Aelmuratov M. Development of myocardial infraction depending on the level of hepatocytes monooxygenase system functioning // *J. Mol. Cell. Cardiol.* –1993. – v. 25 (suppl. III).- S. 77

131. Krebs H.A. In: // *Rate control of biological processes.*-L.-1973.-v.27.-P.299-318

132. Lamprecht W., Trautschold I. Determination of ATP with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase // *Methods of enzymatic analysis* / Ed. H.V. Bergmeyer.- N.-Y.,1974.-P.2101-2110

133. Lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in toxic injuries of liver // Karimov H.Ya., Inoyatova F.H., Inoyatov F.Sh. // *Proceeding of the Intern. Congress.*-London.-1996.-P.65

134. Meerson F.Z., Didenko V.V., Belkina L.M., Manukhina E.B. // *Cellular antioxidant defense mechanisms.*-1988.-P.215-245

135. Membrane-metabolic coupling and ion homeostasis in anoxia-tolerant and anoxia-intolerant hepatocytes / Krumschnabel G., Biasi C., Schwarzbaum P.J., Wieser W. // *Amer. J. of Physiol.*-1996.-v.270.-N3 (Pt2).-P.R614-R620
136. Mitochondrial biogenesis in the liver during development and oncogenesis // *J. Of Bioenergetics & Biomembranes.*-1997.-v.29.-N4.-P.365-377
137. Modulation of cardiac action and underlying ionic currents by the pyrethroid insecticide deltamethrin / de la Cerda E., Navarro-Polanco R.A., Sanchez-Chapula J.A. // *Arch. Med. Res.*-2002.-v.33.-N5.-P.448-454
138. Myocardial metabolism in exogenous chemical toxicity / I.M. Trakhtenberg, V.A. Tychinin, M.I. Popovich, I.V. Blakita // *Vestn. Akad. Med. Nauk. SSSR.*- 1988.-N1.-P.76-84
139. Nakamura K., Minaga T., Yasumi M. et al. // *J. molec. Cell. Cardiol.* – 1980.-v.12, Suppl. 1 .-P. 112
140. Neurotoxic effect of dermally applied chlorpyrifos and cypermethrin. Reversibility of changes / J. Latuszynska, S. Luty, G. Raszewski et al. // *Ann Agric Environ Med.*-2003.-V.10, N2.-P.197-201
141. Possible role of calcium in the cardiovascular effects of prolonged administration of gamma-HCH (lindane) in rats/ M. Anand, P. Meera, R. Kumaret al // *Appl. Toxicol.* -1995.-Vol.15.-N 4.-P.245-248
142. Sahib I.K., Desai D. Inhibition of beta-adrenergic stimulated calcium pump of rat cardiac sarcoplasmic reticulum by tricyclohexyltin hydroxide // *Cell. Biochem.Funct.*-.1987.-Vol.5.-N2.-P.149-154
143. Shchitskova A.P., Nikolaeva N.I., Gadalina I.D. Hygienic evaluation of the cardiotoxic action of pesticides // *Gig. Sanit.*- 1986.-N6.-P.4-7
144. Stimman M.W., Ferguson M.P., Potential pesticide use cancellations of California // *Calif. Agr.*-1990.-Vol.44.-N4.-P.12-16
145. Structural-metabolic manifestations of the cardiotoxic effect of EDTH / N.N. Sarbaeva, O.B. Balueva, M.N. Miliakova, N.P. Kaz'mina // *Kardiologiya.* - 1993.-Vol.33.-N1.-P.55-57

146. Studies of toxicity of dermally-absorbed nurelle D 550 EC preparations //J. Latuszynska, S. Luty, J. Halliop et al. //Ann Agric Environ Med. - 1999.- Vol.6, N2.- P.151-159
147. The correction of post-poisoning damages to the myocardium caused by carbophos / V.A. Myshkin, G.Z. Bakhtizina, S.A. Bashkatov et al. // Anesteziol Reanimatol. -1995. - N6.- P. 56-57
148. The primary and secondary air drifts of pesticides in optimum aerosol technology / Lu Frank C.// Area Symposium Technologies.-Moscow.-1994.-P.37-41
149. The Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology, Scan. J. Clin. Lab. Invest. 33:291 (1974).
150. Tos-Luty S., Przebirowska D., Latuszynska J. Histological and ultrastructural studies of rats exposed to carbaryl // Ann. Agric. Environ. Med.- 2001.-Vol. 8.-N2.-P.137-144
151. Toxicologic evaluation of propyneb on the Wistar rat / R. Vachkova-Petrova, L. Vassileva, G. Antov et al // J. Toxicol. Clin. Exp.- 1991.-Vol.7.-N 8.- P.407-416
152. Walker C.H. Biochemical biomarkers in ecotoxicology some recent developments // Sci. Total. Environ.-1995.-Vol.171.-N1-3.-P.189-195