

УДК 615.212.3/213-092.4:616-071.4:616.853

В. І. Опришко, Д. С. Носівець

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

ЗМІНА ВНУТРІШНЬОЦЕНТРАЛЬНИХ ВЗАЄМОВІДНОСИН МІЖ СТРУКТУРАМИ МОЗКУ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ЛАМОТРИДЖИНУ З АНАЛЬГЕТИКАМИ

Авторами статті розглянуті питання взаємодії протисудомного засобу ламотриджину і анальгетиків на нейрофізіологічному рівні. Виявлено, що зниження активності (порог збудливості підвищується) РФ і кори великих півкуль під впливом анальгетиків з проконвульсантним компонентом дії в умовах епілептичної активності зменшує депримуєчий вплив РФ на ДГ і ДММ, що може лежати в основі редукції протисудомної дії антиконвульсанта (розвиток фармакодинамічного антагонізму між препаратами).

Ключові слова: анальгетики, протисудомні засоби, збудливість, внутрішньоцентральні взаємовідносини.

Робота є фрагментом НДР “Дослідження фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних засобів в умовах еквівалентів депресії, епілепсії та паркінсонізму”. Державний реєстраційний номер в УкрІНТЕІ: 0113U000630.

Якщо взяти до уваги, що біль різного походження, по-перше, – це найбільш частий синдром, який є ознакою основного захворювання, і, по-друге, цей синдром може бути коморбідним з іншими патологічними станами нервової системи, зокрема епілепсією [11, 12]. У цьому випадку виникає питання про фармакодинамічну взаємодію анальгетичних і протиепілептичних засобів [2].

Така постановка проблеми виправдана тим, що, незважаючи на морфофізіологічну відмінність структур мозку, які є мішенями для протисудомних і анальгетичних препаратів, ключову роль відіграють інтрацентральні взаємовідносини між утвореннями мозку [10, 13]. Функціональні зміни цієї взаємодії під впливом анальгетичних і антиепілептичних засобів можуть виявлятися в кінцевому фармакологічному ефекті при поєднаному введенні вказаних груп нейротропних препаратів.

Певний інтрацентральний зв'язок системи ноци- та антиноцицепції і конвульсантної активності призводить до модифікації больової перцепції і підвищення порогу болю [10, 13, 14], що може відобразитися на фармакологічних властивостях анальгетиків в умовах підвищеної судомної готовності мозку.

Метою роботи було дослідження фармакодинамічної взаємодії анальгетичних засобів та антиконвульсанта ламотриджина для виявлення особливостей їх призначення.

Матеріал та методи дослідження. Фармакологічний аналіз дії знеболюючих засобів в умовах підвищеної судомної готовності мозку передбачував проведення досліджень як на рівні цілого організму, так і з урахуванням функціональної організації структур головного мозку (характер інтрацентральних взаємовідносин мозкових утворень) та їх функціонального стану (збудливість). Дія анальгетиків (кеторолак (10 мг/кг), цефекоксид (50 мг/кг), парацетамол (1 мг/кг), бензофуорокаїн (10 мг/кг)) та протисудомного засобу ламотриджину (20 мг/кг), вивчалася на 10 беспородних кролях обох статей, масою 2,5-3 кг, з хронічно імплантованими в структури головного мозку (фронтальна кора (ФК), дорзальний гіпокамп (ДГ), дорзомедіальний мигдалик (ДММ), ретикулярна формація (РФ)) біполярними ніхромовими електродами (діаметр 100 мікрон) в скляній ізоляції [1, 5, 7, 9]. Введення електродів проводили в умовах нейролептанальгезії. Вибір мозкових утворень для нейрофізіологічних досліджень був продиктований участю їх в організації і реалізації процесів болю та судом [3, 4, 6]. Дослідження починались через 3-4 тижні після операції, в умовах вільної поведінки тварин. Для стимуляції обраних структур використовували 2-канальний генератор прямокутних імпульсів ЭСТ-12. В момент стимуляції і в період прояву викликаної біоелектричної активності структур, що вивчалися, проводився запис на електроенцефалографічному комплексі “NeogoCom” (Україна) за допомогою програмного забезпечення “NeogoCom standart”. Рівень збудливості структур мозку вивчали по співвідношенню компонентів поведінкових реакцій при пороговій електростимуляції структур, та зміни біоелектричної активності. Інтрацентральні відносини вивчали по зміні порогу збудливості однієї структури після попереднього підпорогового (сила струму на 15-20 % нижче порогової) подразнення іншої на протязі 10 с [1, 7, 9].

Дослідження анальгетиків, антиконвульсантів та їх комбінацій проводилися у кролів з нормально функціонуючою ЦНС та у тварин з підвищеною судомною готовністю мозку (модель

«розгойдування» гіпокампу). Тварини знаходились на стандартному раціоні та в стандартних умовах віварію, відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Усі досліди проводилися відповідно до методик і вимог ДЕЦ МОЗ України [4, 8] та до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (м. Страсбург, 1986).

Результати дослідження та їх обговорення. На фоні поєднаної дії ламотриджину (20 мг/кг) з парацетамолом (300 мг/кг) (Л+парацетамол), у інтактних тварин спостерігалось зниження активності РФ (-35,4%; $p < 0,05$), ФК (-19,1%; $p < 0,05$), ДГ (-21,1%; $p < 0,05$) та ДММ (-29,6%; $p < 0,05$) (табл. 1).

В умовах підвищеної судомної готовності мозку при введенні Л+парацетамол (20 мг/кг + 300 мг/кг) в 1,62 рази ($p < 0,05$) слабше пригнічував неокортекс та відмічалася тільки тенденція до зниження активності РФ (-10%; $p > 0,05$). При цьому більш виражено гальмувалися ДГ (в 1,68 рази; $p < 0,05$) і ДММ (в 1,4 рази; $p < 0,05$) (табл. 1). Зміни функціональних взаємовідносин Л+парацетамолом між структурами головного мозку характеризувалися ослабленням депримуєчої дії ДГ на ФК (в 3 рази; $p < 0,05$) (табл. 2). Аналогічна картина відмічалася й для комбінації ламотриджина (20 мг/кг) з парексиксом (1 мг/кг) (Л+парексикс), напрям дії котрої в більшості співпадав з Л+парацетамол, але ефективність була нижча. У інтактних тварин Л+парексикс гальмував РФ (-30,1%; $p < 0,05$), ФК (-15,2%; $p < 0,05$), ДГ (-25,2%; $p < 0,05$) та ДММ (-26,6%; $p < 0,05$) (табл. 1). У тварин з підвищеною судомною готовністю мозку Л+парексикс рівнозначно знижував збудливість ФК (-13,3%; $p < 0,05$), більш виражено – ДГ (в 1,77 рази; $p < 0,05$) і ДММ (в 1,51 рази; $p < 0,05$) (табл. 1). Депримуєчий ефект ДГ на ФК підвищувався в 2,94 рази ($p < 0,05$) (табл. 3). Введення ламотриджину (20 мг/кг) з бензфурокаїном (10 мг/кг) (Л+бензфурокаїн) у інтактних тварин викликало практично однакові зміни збудливості структур головного мозку, що і сам ламотриджин (табл. 1). А у кролів з пароксизмальною активністю Л+бензфурокаїн більш виражено (в 3,39 рази; $p < 0,05$), ніж у інтактних тварин, гальмував ДГ (-44,3%; $p < 0,05$), і в 1,55 рази ($p < 0,05$) – ДММ (-37,3%; $p < 0,05$), а також ослабляв в 1,38 рази ($p < 0,05$) депримуєчий ефект ДГ по відношенню до ФК (табл. 1).

Введення ламотриджину (20 мг/кг) з кеторолаком (10 мг/кг) тваринам з нормально функціонуєчою ЦНС приводило до пригнічення РФ (-28,1%; $p < 0,05$), що вірогідно не відрізнялося від дії на РФ самого ламотриджина (табл. 1). Крім того, усувався гальмівний ефект антиконвульсанта на судомні структури мозку – ДГ та ДММ (табл. 2).

Таблиця 1

Вплив комбінацій ламотриджину з ненаркотичними анальгетиками на рівень збудливості структур головного мозку у кроликів (М ± m)

Умови експерименту	мг/кг, в/м	Збудливість мозкових утворень (мкА) у інтактних тварин				Збудливість мозкових утворень (мкА) у судомних тварин			
		РФ	ФК	ДГ	ДММ	РФ	ФК	ДГ	ДММ
Вихідний стан		68,33 4,07	243,33 12,83	90,83 4,36	188,33 9,91	60,83 3,51	243,33 9,48	64,17 7,46	145,83 7,79
Л+Кеторолак	20 + 10	49,17* 6,25	222,50 11,95	79,17 3,96	161,67 10,85	45,00* 4,65	168,33*+ 10,14	69,17 7,46	119,17* + 7,35
Вихідний стан		68,33 3,52	266,67 4,24	110,00 4,47	205,83 3,96	58,33 2,15	105,83 3,00	105,83 4,73	171,67 4,14
Л+Парацетамол	20 + 300	44,17* 4,36	215,83* 2,39	86,67* 5,27	145,00* 4,65	52,50+ 2,14	93,33*+ 3,80	68,33*+ 3,8	100,83* + 4,73
Вихідний стан		69,17 4,73	246,67 7,69	89,17 3,96	194,17 9,67	51,67 3,32	238,33 7,69	70,83 5,88	164,17 7,97
Л+Парексикс	20 + 1	48,33* 3,33	209,17* 7,57	66,67* 3,80	142,50* 9,20	48,33+ 3,07	206,67* 8,43	39,17*+ 3,96	98,33*+ 6,41
Вихідний стан		70,00 4,74	251,67 11,31	89,17 3,35	193,33 11,65	54,17 2,81	236,67 10,75	73,33 5,24	167,50 8,62
Л+Бензофурокаїн	20 + 10	50,83* 5,10	270,00 9,95	77,50 6,13	146,67* 5,53	41,67* 4,22	249,17 10,41	40,83*+ 5,32	105,00* + 8,84
Вихідний стан		65,00 3,55	248,33 12,29	94,17 3,96	188,33 8,29	55,83 2,60	232,50 8,82	67,50 3,56	153,33 4,61
Ламотриджин	20	48,33* 3,80	229,17 13,87	75,00* 5,32	147,50* 9,73	45,83*+ 3,00	196,67*+ 7,60	45,83*+ 5,39	97,50*+ 5,44

Примітки: 1) * - $p < 0,05$ – відмінності вірогідні по відношенню до вихідного стану; 2) + - $p < 0,05$ - відмінності вірогідні порівняно з інтактними тваринами; 3) Л - ламотриджин

Таблиця 2

Вплив комбінацій ламотриджину з ненаркотичними анальгетиками на характер інтрацентральних взаємовідносин структур головного мозку інтактних кроликів (M ± m)

Структури	мг/кг, в/м	Кондиціонує подразнення	Збудливість мозкових структур при попередньому подразненні РФ або ДГ (мкА)			
			РФ			ДГ
Умови експерименту			ФК	ДГ	ДММ	ФК
Вихідний стан		До	263,33 ± 13,27	95,83 ± 2,38	186,67 ± 9,54	256,67 ± 9,87
		Після	321,67 ± 11,89*	80,00 ± 5,83*	153,33 ± 8,42*	205,00 ± 7,84*
Л + Парацетамол	20 + 300	До	259,17 ± 10,81	96,67 ± 3,68	181,67 ± 8,97	259,17 ± 13,36
		Після	298,33 ± 12,25	88,33 ± 4,95	162,50 ± 11,44	220,00 ± 9,43
Вихідний стан		До	245,83 ± 7,04	92,50 ± 3,79	193,33 ± 9,84	261,67 ± 9,88
		Після	290,83 ± 7,11*	68,33 ± 6,30*	168,22 ± 10,63	200,83 ± 12,34*
Л + Кеторолак	20 + 10	До	249,17 ± 8,86	99,17 ± 2,60	188,33 ± 9,64	258,22 ± 10,44
		Після	305,00 ± 10,44*	80,83 ± 6,70*	160,00 ± 11,17	225,00 ± 9,17
Вихідний стан		До	248,33 ± 9,47	95,83 ± 3,51	194,17 ± 8,27	257,50 ± 6,41
		Після	280,83 ± 11,42	79,17 ± 5,47*	150,83 ± 8,91*	212,50 ± 9,45*
Л + Парекоксид	20 + 1	До	251,67 ± 9,12	102,50 ± 3,79	189,17 ± 6,72	262,50 ± 10,85
		Після	300,00 ± 13,96*	51,67 ± 4,38*+	158,33 ± 10,10*	206,67 ± 9,53*
Вихідний стан		До	257,50 ± 7,26	97,50 ± 3,06	180,00 ± 8,16	255,00 ± 8,47
		Після	302,50 ± 11,44*	78,33 ± 4,86*	136,67 ± 1,32*	195,83 ± 7,56*
Л + Бензофуракаїн	20 + 10	До	263,33 ± 12,20	96,67 ± 6,27	185,00 ± 10,57	248,33 ± 9,33
		Після	305,83 ± 13,83	86,67 ± 7,47	135,83 ± 11,71*	185,83 ± 7,74*

Примітки: 1) * - p<0,05 – вірогідні відмінності по відношенню до рівня збудливості до нанесення кондиціонуючого подразнення; 2) - p<0,05 різниця достовірна порівняно з вихідним станом; 3) Л – ламотриджин.

При підвищеній судомній готовності мозку Л+кеторолак слабше в 1,45 рази (p<0,05) пригнічував РФ (-26%; p<0,05), більш виражено (в 3,6 рази; p<0,05) інгібував ФК (-30,8%; p<0,05) (табл. 1). Спостерігався депримуєчий ефект по відношенню до ДММ (-18,3%; p<0,05) (табл. 3). Введення ламотриджину з анальгетиками-антиконвульсантами призводить до більш активного гальмування РФ і ФК (у інтактних тварин) і ДГ та ДММ (у судомних тварин) порівняно з ефектами самого ламотриджину.

Таблиця 3

Вплив комбінацій ламотриджину з ненаркотичними анальгетиками на характер інтрацентральних взаємовідносин структур головного мозку судомних кроликів (M ± m)

Структури	Доза мг/кг, в/м	Кондиціонує подразнення	Збудливість мозкових структур при попередньому подразненні РФ або ДГ (мкА)			
			РФ			ДГ
Умови експерименту			ФК	ДГ	ДММ	ФК
Вихідний стан		До	239,17 ± 9,84	70,83 ± 2,91	158,33 ± 9,14	240,00 ± 8,85
		Після	269,17 ± 12,31	55,83 ± 3,41*	118,33 ± 10,03*	176,67 ± 10,25*
Л + Парацетамол	20 + 300	До	243,33 ± 9,26	72,50 ± 3,32	152,50 ± 8,02	235,83 ± 10,96
		Після	282,50 ± 8,01*	55,00 ± 3,85*	120,00 ± 5,23*	215,00 ± 14,22+
Вихідний стан		До	240,00 ± 7,13	72,50 ± 3,79	156,67 ± 6,14	242,50 ± 9,09
		Після	260,00 ± 5,97	55,00 ± 5,23*	128,33 ± 9,08*	195,83 ± 9,16*
Л + Кеторолак	20 + 10	До	232,50 ± 7,92	64,17 ± 3,51	150,83 ± 7,31	243,33 ± 10,39
		Після	225,83 ± 8,75	50,83 ± 3,49*	130,83 ± 8,94	204,17 ± 8,53*^
Вихідний стан		До	237,50 ± 6,66	66,67 ± 2,77	137,50 ± 7,26	236,67 ± 6,91
		Після	259,17 ± 9,80	57,50 ± 4,92	116,67 ± 8,22	189,17 ± 8,88*
Л + Парекоксид	20 + 1	До	237,50 ± 12,95	70,00 ± 3,65	140,00 ± 6,95	231,67 ± 7,22
		Після	273,33 ± 9,34	49,17 ± 3,72*+	112,50 ± 9,45	215,83 ± 8,78+
Вихідний стан		До	231,67 ± 9,77	65,83 ± 3,96	148,33 ± 7,10	234,17 ± 10,47
		Після	265,00 ± 11,75	52,50 ± 5,40	119,17 ± 7,34*	184,17 ± 10,98*
Л + Бензофуракаїн	20 + 10	До	235,00 ± 10,12	61,67 ± 4,82	144,17 ± 7,57	237,50 ± 11,81
		Після	261,67 ± 9,02	52,50 ± 5,25	125,83 ± 10,05	200,83 ± 9,51+

Примітки: 1) * - p<0,05 – вірогідні відмінності по відношенню до рівня збудливості до нанесення кондиціонуючого подразнення; 2) + - p<0,05 - різниця достовірна порівняно з вихідним станом; 3) Л – ламотриджин

Спостерігається посилення пригнічуючого впливу РФ на ДГ і ослаблення гальмівного впливу ДГ на ФК в умовах пароксизмальної активності мозку, що співпадає з дією самого ламотриджину, але виражено в більшому ступені. У судомних тварин дані комбінації в меншій мірі, ніж у інтактних

кролів, пригнічують РФ та ФК, але більш виражено інгібують ДГ та ДММ. Сумісне використання Л+кеторолак характеризується антагонізмом в дії з ламотриджином: по відношенню до ДГ і ДММ (усувається депримууючий ефект ламотриджину); більш виражено пригнічується ФК та нівелюється гальмівний вплив РФ на ДГ і ДГ на ФК у тварин з конвульсіями.

Висновки

1. На тлі підвищеної судомної готовності мозку в умовах застосування анальгетиків і протисудомних засобів спостерігається перебудова внутрішньоцентральних реципрокних взаємовідносин поміж утвореннями головного мозку).
2. Досліджені комбінації анальгетиків з антиконвульсантом відрізняються за впливом на збудливість мозкових утворень. Кеторолак, який провокує судоми, посилює пригнічувальну дію протисудомного засобу на ФК, однак зменшує депримууючий ефект РФ по відношенню до амигдало-гіпокамपालного комплексу (ДГ) та ДГ відносно ФК.
3. Анальгетики, які знижують підвищену судомну готовність мозку, діють як синергісти антиконвульсанта в по відношенню до зміни збудливості структур мозку: зменшують активність РФ, ДГ та ДММ і посилюють депримууючий контроль РФ відносно ДГ і ДММ. Формування підвищеної судомної готовності мозку призводить до ослаблення гальмівного впливу цих комбінацій на РФ і неокортекс.

Перспективи подальших досліджень: планується дослідити фармакодинамічну взаємодію анальгетичних (кеторолак (10 мг/кг), цефекоксид (50 мг/кг), паракоксид (1 мг/кг), бензофуорокаїн (10 мг/кг)) і протиепілептичних (вальпроат натрію (80 мг/кг), габапентин (100 мг/кг), топірамат (150 мг/кг)) засобів для виявлення особистостей їх призначення та порівняльної характеристики.

Список літератури

1. Бородкин Ю. С. Электроэнцефалографический анализ влияния некоторых нейротропных средств на системы внутрицентральной регуляции и отношения между ними: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «фармакология» / Ю. С. Бородкин. - Л., 1967. - 38 с.
2. Биалер М. Взаимодействие лекарственных препаратов при лечении эпилепсии / М. Биалер // Неврология и психиатрия. - 2005. - № 9. - С. 59-65.
3. Вальдман А. В. Центральные механизмы боли / А. В. Вальдман, Ю. Д. Игнатов // - Л.: Наука, - 1976. - 190 с.
4. Гусельников В. И. Электрофизиология головного мозга / В. И. Гусельникова. - М.: Высшая школа, - 1976. - 420 с.
5. Иванов Л. Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография / Л. Б. Иванов // - М.: АОЗТ „Антидор”, - 2000. - 256 с.
6. Крауз В. А. Взаимоотношения между вентральным и дорсальным гиппокампом при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти / В. А. Крауз // Журнал высш. нервной деятельности. - 1974. - № 1. - С. 33-41.
7. Опришко В. І. Антиоксидантна модуляція фармакологічної активності анальгетичних та протисудомних засобів: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «фармакология» / В. І. Опришко. - К., - 2010. - 34 с.
8. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: / О. В. Стефанов - К.: Авіцена, - 2002. - 527 с.
9. Ярош А. К. Нейрофармакологический анализ функционирования ЦНС в динамике послеоперационного состояния и экспериментальное обоснование его коррекции: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец.14.03.05.«фармакология» / А.К. Ярош. - К., - 1991. - 34 с.
10. Kumar V. Central Poststroke Pain: A Review of Pathophysiology and Treatment / V. Kumar, J. Kalita, G. Kumar [et al.] // Anesth Analg. - 2009. - Vol. 108. - P. 1645-1657.
11. Kroenke K. The Indiana Cancer Pain and Depression (INCPAD) trial design of a telecare management intervention for cancer - Related symptoms and baseline characteristics of study participants / K. Kroenke, D. Theobald, K. Norton [et al.] // Gen. Hosp. Psychiatry. - 2009. - Vol. 31 (3) - P. 240-253.
12. Poleshuck E. L. Pain and depression in gynecology patients / E. L. Poleshuck, M. J. Bair, K. Kroenke [et al.] // Psychosomatics. - 2009. - Vol. 50 (3) - P. 270-276.
13. Schafik N. Anticonvulsant action of celecoxib (alone and in combination with sub-threshold dose of phenytoin) in electroshock induced convulsion / N. Schafik, S. Malchotra, P. Pandhi // Exp Clin Pharmacol. - 2003. - Vol. 25, № 2. - P. 87-90.
14. Yoshino T. Celecoxib does not induce convulsions nor does it affect GABAA receptor binding activity in the presnrc of new quinolones in mice / T. Yoshino, M. Noguchi, H. Okutsu [et al.] // European J. of pharmacology.- 2005.- Vol.507, № 1-3. - P. 69-76.

Реферати

ИЗМЕНЕНИЕ ВНУТРИЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ СТРУКТУРАМИ МОЗГА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ЛАМОТРИДЖИНА С АНАЛЬГЕТИКАМИ

Опришко В. И., Носивец Д. С.

Авторами статьи рассмотрены вопросы взаимодействия противосудорожного средства ламотриджина и анальгетиков на нейрофизиологическом уровне. Обнаружено, что снижение активности (порог возбудимости повышается) РФ и коры больших полушарий под воздействием анальгетиков с проконвульсантным компонентом действия в условиях

CHANGE OF INTRACENTRAL RELATIONSHIP BETWEEN BRAINE STRUCTURE ON BACKGROUND TO ENTER LAMOTRIGINE WITH ANALGETICS

Opryshko V. I., Nosivets Dm. S.

The authors of the article discussed the interaction between anticonvulsant lamotrigine and analgesics in the neurophysiological level. It was found that the decrease in activity (excitability threshold is increased) RF and the cerebral cortex under the influence of analgesics with pro-convulsive component of action in epileptic activity

эпилептической активности уменьшает депримирующее влияние РФ на ДГ и ДММ, что может лежать в основе редукции противосудорожного действия антиконвульсанта (развитие фармакодинамического антагонизма между препаратами).

Ключевые слова: анальгетики, противосудорожные средства, возбудимость, внутрицентральные взаимоотношения.

Стаття надійшла 26.09.2014 р.

reduces the influence of Rfon DH and DMI, which may underlie the reduction of the anti-seizure action of anticonvulsants (the development of pharmacodynamic antagonism between the drugs).

Key words: analgetics, anticonvulsants, excitability, intracentral relationship.

Рецензент Бобирьев В.М.

УДК 616.648;661.848:661.852

С. С. Островская, В. Ф. Шаторная, Ю. А. Бельская
 ГУ "Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины", г. Днепропетровск

ВЛИЯНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И РАДИАЦИИ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ У КРЫС

На беспородных крысах обоих полов выявлены эффекты однократного действия радиации на кроветворение после предварительной 10-дневной затравки солями кадмия и свинца. Установлено, что внешнее облучение дозой 5 Гр вызывает развитие острого костномозгового синдрома, что сопровождается высокой смертностью животных. Внутрижелудочное введение солей кадмия и свинца вызывает развитие анемии, более выраженной при свинцовой интоксикации. Сочетанное влияние солей тяжелых металлов и радиации снижает эффекты радиационного поражения костного мозга, что проявляется в показателях кроветворения и уменьшении смертности животных в опытных группах.

Ключевые слова: кадмий, свинец, радиация, сочетанные эффекты.

Работа является фрагментом НДР "Развитие и морфо-функциональное состояние органов и тканей экспериментальных животных и людей в норме, в онтогенезе под влиянием внешних факторов", № гос. регистрации 0111U009598.

Несмотря на то, что после аварии на ЧАЭС прошло около 30 лет, экологическая ситуация в Украине носит выраженный мультифакторный характер. Сформировались целые регионы, где стало очевидным сочетанное воздействие радиационных и химических факторов, в том числе солей тяжелых металлов [1, 6, 8, 9]. Кроме того, загрязнению окружающей среды значительно способствуют масштабы современного производства химических веществ и химизация сельского хозяйства. Так, по данным исследований Института медицины труда АМН Украины, ежегодно в почву Украины вносится 1,7 млн центнеров пестицидов, 150 тысяч тонн минеральных удобрений. С ними поступает в почву 1800 тонн свинца, 400 тонн кадмия и многих других тяжелых металлов [3, 7, 8]. В ряде городов Украины выявляются почвенные «пятна» с повышенными в несколько раз концентрациями свинца, кадмия, цинка и других металлов. Во многих местах отмечены концентрации этих металлов, превышающие предельно допустимые, при этом не только вблизи источников их промышленного выброса, но также на территориях ближайших и даже отдаленных от этих мест жилых кварталов. По данным исследований кадмию и свинцу отводится одно из лидирующих мест среди наиболее опасных металлов-загрязнителей [1, 6, 8]. Общая ситуация в Украине значительно усугубляется реальной угрозой одновременного загрязнения окружающей среды радионуклидами и солями тяжелых металлов. Учитывая неоднозначность, а иногда парадоксальность их взаимного действия, изучение их сочетанного действия попрежнему остается актуальным [3, 4, 9, 11, 12].

Целью работы было выявление эффектов однократного действия радиации на кроветворение крыс после предварительной 10-дневной затравки солями кадмия и свинца.

Материал и методы исследования. В эксперименте использовали 5 групп белых беспородных крыс обоего пола массой тела 200-250 г ($220,1 \pm 15,1$ г), которых разделили на 5 групп (1, 4, 5 группы – по 30 особей; 2, 3 группы – по 65 особей в каждой группе). Хлорид кадмия и ацетат свинца животным 2 и 3 группы вводили ежедневно внутрижелудочно в течение 10 суток в концентрациях 1/10 LD50 [2]. Опытных животных 2 и 3 группы сразу после окончания затравки металлами тотально однократно облучали дозой 5 Гр на терапевтической установке "Рокус", источник ^{60}Co , мощность экспозиционной дозы $4,3 \cdot 10^{-4}$ А/(кг·с). Контролем служили крысы (4 группа), которые в течение 10 суток перед облучением получали внутрижелудочно воду. Для получения исходных данных использовали интактных крыс (5 группа),

Содержание животных и эксперименты проводились соответственно положениям "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей" (Страсбург, 1985), "Общих этических принципов экспериментов на животных", утвержденным Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001). Крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом через 1, 3, 5, 10, 20 и 30