

УДК 623.459 : 577.3

Оценка возможности использования функциональных нагрузочных проб для выявления последствий воздействия малых доз отравляющих веществ

Доктор медицинских наук, профессор **В. Р. Рембовский**, кандидат медицинских наук **В. И. Попович**, кандидат медицинских наук **П. Г. Геращенко**, кандидат медицинских наук **Л. В. Кречетова**

Одна из главных проблем при выявлении последствий низкоинтенсивных воздействий отравляющих веществ связана с регистрацией диагностически значимых сдвигов параметров функционирования организма, в том числе и биохимических показателей крови, которые можно рассматривать как параметры биохимического гомеостаза внутренней среды организма. Физиологические изменения в ответ на внешние воздействия, в частности химические, отражают недостаточность компенсаторных механизмов, направленных на поддержание оптимальных условий функционирования клеточных систем.

Довольно часто однократное действие отравляющих веществ на биологическую мишень, а также многократные воздействия токсикантов в дозах на уровне пороговых не приводят к рассогласованию метаболических процессов, которое могло бы быть проявлено на уровне целостного организма. Существует, однако, точка зрения, что в этом случае происходит адаптация к внешнему воздействию и организм начинает функционировать на новом, измененном уровне гомеостаза, который, вероятно, имеет другие компенсаторные возможности [1, 2]. Изменение емкости компенсаторных реакций можно выявить методами различных нагрузочных проб, например, дозированием физической нагрузки, нагрузки компонентами метаболических цепей (липиды, углеводы), факторами, влияющими на состояние метаболических цепей (ингибиторы, индукторы), методом фармакологических проб, а также путем исследования поведенческих реакций [3—5].

Дозированную физическую нагрузку рассматривают как пробу для тестирования деятельности сердечно-сосудистой системы. Но есть данные об усилении процессов пероксидного окисления при воздействии малых доз фосфор- и хлорорганических пестицидов на фоне физической нагрузки различной интенсивности, что способствует

выявлению первичных патобиохимических изменений в организме [6—9].

Доступна для тестирования также деятельность печени. Большое разнообразие и насыщенность анатомических связей с корой головного мозга и с другими органами обеспечивают возможность печени выполнять различные функции в метаболизме, участвовать в регуляции процессов белкового, углеводного, липидного, пигментного, водного обмена, в преобразовании витаминов и связывании железа, в обезвреживании ядовитых продуктов, в регуляции кровообращения, кроветворения и свертывания крови и др. Для целей изучения функционального состояния печени наиболее универсальной можно считать нагрузку этанолом, поскольку спирт вызывает изменение функционального состояния коры головного мозга и как следствие этого — напряжение компенсаторных механизмов [10].

Настоящая работа посвящена изучению возможности использования дозированной физической нагрузки и спиртовой пробы для выявления последствий воздействия на организм биообъектов малых доз отравляющих веществ.

Экспериментальная часть. Для оценки эффективности метода физической нагрузки проводили эксперименты на беспородных собаках обоего пола, которых подвергали воздействию малых доз зомана [11]. Водный раствор зомана вводили внутримышечно на уровне пороговых доз с интервалом в одни сутки. Физическую нагрузку животные получали дозированно в соответствии со стандартной методикой определения физической работоспособности с помощью показателя PWC₂₀₀. Пробу брали из бедренной вены. В сыворотке крови определяли активность щелочной фосфатазы, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, содержание азота мочевины в крови, общего белка, альбуминов, глюкозы, холестерина, триглицеридов, общих липидов.

Эксперименты по методу спиртовой нагрузочной пробы были поставлены на самках белых нелинейных крыс с проведением внутрижелудочной аппликации иприта и люизита. Раствор отравляющего вещества в оливковом масле вводили с помощью зонда (1 мл раствора на 1 кг массы животного) однократно и повторно с интервалом в одну неделю, при этом животные получали вещество в дозе LD₁₆ и LD₅ в случае применения иприта и в дозе LD₅ при интоксикации люизитом.

Через 10 мин после внутрижелудочной аппликации отравляющего вещества животным вводили 30%-ный раствор этилового спирта (3 мл/кг). Пробу крови для анализа клинико-биохимических показателей отбирали из подъязычной вены до введения спирта и через 30 мин после его введения [10].

Предварительно оценивали влияние спиртовой нагрузки на выбранные клинико-биохимические показатели. При этом у интактной группы нелинейных белых крыс кровь из подъязычной вены брали дважды с интервалом в 40 мин. В сыворотке определяли активность щелочной фосфатазы, содержание азота мочевины в крови, общего белка, альбуминов, SH-групп и пировиноградной кислоты.

В обеих сериях экспериментов анализ показателей сыворотки крови проводили стандартными методами на клиническом биохимическом анализаторе SBA-300 фирмы «Гилфорд» (США) и двухлучевом спектрофотометре «Хитачи» (Япония). Полученные результаты обрабатывали стандартными методами с использованием пакета программ «Statgraf» на ПЭВМ, анализ средних значений измеряемых параметров и их дисперсий осуществляли с помощью парного и непарного *t*-критерия Стьюдента и *F*-критерия Фишера.

Обсуждение полученных результатов. При анализе результатов эксперимента по методу физической нагрузки (табл. 1) оценивали достоверность различий измеренных параметров в контроле и опыте (оценка межгрупповых различий) и достоверность отличий параметров от исходных внутри групп (оценка внутригрупповых различий). В табл. 1 приведены лишь те показатели, которые «реагировали» на экспериментальные воздействия.

Как оказалось, контрольная и опытная группы уже до токсического воздействия различались по содержанию альбумина. После аппликации зомана эти различия исчезали и не проявлялись на протяжении всего периода об-

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови собак при двукратной внутрижелудочной аппликации зомана в дозе 0,5 PD₅₀ до и после физической нагрузки (*M* ± *m*).

Количество обследованных животных: в контроле — 3, в опыте — 7

Показатель	Группа животных	До воздействия зомана		После воздействия зомана					
		до нагрузки	после нагрузки	через 3 ч	через 3 ч на фоне нагрузки	через 1 сут.	через 1 сут. на фоне нагрузки	через 3 сут.	через 3 сут. на фоне нагрузки
Азот мочевины крови, мг/дл	Контроль	33 ± 6	31 ± 8	27 ± 2	36 ± 6	30 ± 11	45 ± 6	—	—
	Опыт	42 ± 4	46 ± 5	71 ± 16	83 ± 16	64 ± 12	66 ± 11*	36 ± 6	41 ± 7
Альбумин, г/дл	Контроль	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,4 ± 0,1
	Опыт	3,1 ± 0,1*	3,1 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,3 ± 0,1*	3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,2*	3,4 ± 0,1	3,3 ± 0,1*
Глюкоза, мг/дл	Контроль	100 ± 0	102 ± 8	80 ± 0	78 ± 6	92 ± 4	85 ± 12	119 ± 2	120 ± 4
	Опыт	106 ± 4	103 ± 5*	116 ± 9	100 ± 8	85 ± 5	82 ± 3	110 ± 7	94 ± 5*
Триглицериды, мг/дл	Контроль	64 ± 10	84 ± 7	54 ± 0	62 ± 4	47 ± 3	44 ± 2	52 ± 11	53 ± 10
	Опыт	44 ± 5	53 ± 12	87 ± 17	77 ± 8*	62 ± 8	66 ± 4*	64 ± 7	65 ± 6*

* Достоверность отличий средних значений показателей в контроле и опыте соответствует $P \leq 0,05$.

+ Достоверность отличий сдвига средних значений показателей от исходных внутри групп соответствует $P \leq 0,05$.

следования, что можно трактовать как эффект отравляющего вещества. Это предположение подтверждается достоверностью сдвига среднего значения показателя от исходного в опытной группе после физической нагрузки.

Содержание триглицеридов на фоне нагрузки снизилось уже через 3 ч после воздействия зомана. Через 1 сут. это снижение достигло межгрупповых различий, а через 3 сут. различия исчезали, но сохранялся сдвиг среднего значения от исходного.

Что касается содержания глюкозы, то сдвиг среднего значения этого показателя в опытной группе после нагрузки был достоверным еще до токсического воздействия. После воздействия отравляющего вещества достоверный сдвиг этого показателя появляется лишь через 3 сут., причем одновременно с межгрупповыми различиями. Такая динамика содержания глюкозы и триглицеридов на фоне физической нагрузки скорее всего связана именно с воздействием зомана.

В целом, оценивая результаты данного эксперимента, следует признать, что использованная физическая нагрузка, по-видимому, не приводит к такому напряжению неспецифических механизмов поддержания гомеостаза, которое помогло бы выявить действие токсичных веществ в пороговых дозах. Обнаруженные межгрупповые различия в содержании глюкозы и триглицеридов после физической нагрузки позволяют сделать вывод именно об интенсивности примененной нагрузки.

Правомочность такого вывода подтверждается анализом дисперсий измеренных показателей после физической нагрузки (табл. 2, здесь также приведены лишь информативные показатели). Разброс активности аланиновой трансаминазы в опытной группе до воздействия зомана шире, чем в контроле. После токсического воздействия он сужается, через 1 сут. достигая достоверных различий, а через 3 сут. не отличается от контроля.

Разброс в значениях активности аспарагиновой трансаминазы в опытной группе до воздействия зомана также достоверно шире, а в течение всего периода обследования после токсического воздействия различия не наблюдаются. Такое же описание различий справедливо и для разбросов в содержании общего белка. Через 1 сут. отмечено кратковременное достоверное сужение разброса содержания альбумина в опытной группе по сравнению с контрольной. В содержании общих липидов наблюдается увеличение разброса в опытной группе через 1 и 3 сут. обследования (до воздействия отравляющего вещества в контроле разброс был достоверно шире, после токсического воздействия различия исчезают).

Эти результаты являются еще одним аргументом в пользу предположения, что физическая нагрузка повышает вероятность выявления сдвигов клинико-биохимических показателей крови под воздействием отравляющего вещества в малых дозах.

Таблица 2

Стандартные отклонения клинико-биохимических показателей сыворотки крови собак при двукратной внутрижелудочной аппликации зомана в дозе 0,5 PD₅₀ до и после физической нагрузки.

Обозначения: I и II — число измерений показателя соответственно до и после физической нагрузки, std — стандартное отклонение

Показатель	Группа животных	До воздействия зомана				После воздействия зомана											
		зомана				через 3 ч				через 1 сут.				через 3 сут.			
		I	std	II	std	I	std	II	std	I	std	II	std	I	std	II	std
Активность аланиновой трансаминазы	Контроль	4	5,7	3	2,0	1	0,0	2	4,9	3	61,0	2	2,8*	2	1,4	2	0,7
	Опыт	14	12,3	9	6,7*	5	11,0	5	14,0	7	8,0	5	9,0	6	24,0	6	22,0
Активность аспарагиновой трансаминазы	Контроль	4	5,0	4	2,0	1	0,0	2	3,0	3	5,0	0	6,0	—	—	—	—
	Опыт	14	9,0	9	4,0*	5	6,0	5	5,0	7	11,0	5	8,0	5	13,0	5	15,0
Общий белок	Контроль	5	1,0	4	0,6	1	0	2	0,7	3	0,7	2	0,8	—	—	—	—
	Опыт	14	1,1	9	0,3*	6	1,2	6	0,8	6	2,2	3	1,0	5	1,1	5	1,1
Альбумин	Контроль	5	0,2	5	0,2	1	0	2	0,07	3	0,1	2	0,1*	2	0,1	2	0,07
	Опыт	14	0,5	9	0,2*	5	0,3	5	0,1*	7	0,3	5	0,4	5	0,3	5	0,2
Общие липиды	Контроль	8	186	2	5,0	1	0	2	40,0	4	156	2	145,0	2	29,0	2	283
	Опыт	21	164	5	120*	5	122	5	333*	7	337	5	248,0	5	212	5	264

* Достоверность отличий дисперсий измеренных показателей до и после физической нагрузки соответствует $P \leq 0,05$.

Таблица 3

Результаты оценки влияния спиртовой нагрузки на клинико-биохимические показатели сыворотки крови интактных самок ($M \pm m$, $n = 6$)

Показатель	Контрольная группа		Опытная группа	
	1-ый отбор крови	2-ой отбор крови	до нагрузки	после нагрузки
Активность щелочной фосфатазы, мкмоль/(л·мин)	260 ± 54	157 ± 29	188 ± 21	178 ± 12*
Азот мочевины крови, мг/дл	42 ± 3	45 ± 2	35 ± 3	45 ± 3*
Общий белок, г/дл	8,6 ± 0,6	7,0 ± 0,4*	6,4 ± 0,2*	4,6 ± 0,01*+
Альбумин, г/дл	3,5 ± 0,1	3,3 ± 0,04	4,2 ± 0,002*	3,8 ± 0,04*+
SH-группы, ммоль/л	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,60 ± 0,16	1,26 ± 0,16
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	0,1 ± 0,008	0,13 ± 0,016	0,12 ± 0,008	0,11 ± 0,008

*Достоверность различий средних значений в контроле и опыте соответствует $P \leq 0,05$.

+ Достоверность различий средних значений параметров после 1-ого и 2-ого взятия крови в контроле и опыте (внутри групп) соответствует $P \leq 0,05$.

Теперь перейдем к анализу экспериментального материала, полученного с применением спиртовой нагрузки.

Предварительная оценка влияния спиртовой нагрузки на клинико-биохимические показатели (табл. 3) показала, что опытная группа животных еще до введения спирта достоверно отличалась по содержанию общего белка и альбуминов. Для содержания общего белка достоверное различие после введения спирта сохранилось, а с учетом того, что повторное взятие крови само по себе приводит к снижению содержания общего белка в сыворотке, можно считать, что спиртовая нагрузка не оказывает влияния на этот показатель. Что касается содержания альбумина, то в опытной группе в целом оно выше, чем в контроле, но после введения спирта этот показатель оказался ниже, чем до спиртовой нагрузки. Этот факт можно связать с влиянием спиртовой нагрузки на содержание альбумина. Также достоверно увеличилось содержание азота мочевины в крови в опыте после введения спирта, но межгрупповые различия как до нагрузки, так и после ее воздействия не обнаруживались.

Полученные результаты хорошо согласуются с многочисленными литературными данными, свидетельствующими о том, что даже однократное введение этанола в дозе до 4 г/кг приводит к снижению скорости синтеза альбуминов *de novo* (вследствие нарушения транспорта аминокислот или ингибирования процессов переаминирования аминокислот) и к перераспределению электрофоретических фракций белков с сохранением общего их содержания [12—15].

В табл. 4 представлены результаты анализа клинико-биохимических показателей крови после однократной и повторной

внутрижелудочной аппликации иприта и люизита в дозе LD₅ как без спиртовой пробы, так и после введения спирта.

В условиях воздействия иприта (табл. 4А) активность щелочной фосфатазы через 1 сут. после повторного введения отравляющего вещества на фоне спиртовой пробы оказалась ниже, чем без нее. Однако с учетом отсутствия различий с контролем и на основании сравнения с результатами эксперимента по оценке влияния спиртовой пробы можно признать, что это различие связано с большой вариабельностью данного показателя.

Содержание азота мочевины в крови через 3 сут. после однократного воздействия иприта изменяется одинаково в обеих группах. После повторного воздействия через 1 сут. различий с контролем нет, но значения данного показателя через 1 и 3 сут. на фоне спиртовой пробы выше, чем без пробы. Возникновение таких различий можно объяснить взаимным влиянием эффектов иприта и спирта, не достигших, однако, статистически значимых проявлений на уровне сыворотки.

Изменение содержания альбумина через 1 сут. после однократной аппликации иприта на фоне спиртовой нагрузки в отсутствие значимых изменений его в группе без нагрузки, видимо, также отражает взаимное влияние эффектов иприта и спирта. Установлено [12, 13], что этот показатель оказывается единственным и быстро реагирующим на введение этанола.

Содержание общего белка через 3 сут. и после однократной, и после повторной аппликации иприта на фоне спиртовой нагрузки уменьшается как по сравнению с контролем, так и по сравнению со значениями, полученными через 3 сут. в эксперименте без нагрузки. Однако отсутствие эффекта иприта в группе без спиртовой нагрузки дает основание полагать, что именно спирт

Таблица 4

Биохимические показатели сыворотки крови самок крыс при однократной и повторной внутрижелудочной аппликации кожно-нарывных отравляющих веществ до и после спиртовой нагрузки ($M \pm m$, $n = 6$).

Контрольным животным вводили оливковое масло в дозе 1 мл/кг

А. Воздействие иприта

Показатель	Группа животных	Через 1 сут.	Через 1 сут. на фоне нагрузки	Через 3 сут.	Через 3 сут. на фоне нагрузки
Активность щелочной фосфатазы, мкмоль/(мин·л)	Контроль	179 ± 10	191 ± 12	193 ± 12	212 ± 15
	LD ₅	251 ± 36	168 ± 16	116 ± 11*	107 ± 11*
	2×LD ₅	275 ± 18*	174 ± 30*	256 ± 19*	209 ± 33
Азот мочевины крови, ммоль/л	Контроль	17 ± 1	18 ± 1	16 ± 1	16 ± 1
	LD ₅	17 ± 3	22 ± 3	8 ± 1*	10 ± 1*
	2×LD ₅	16 ± 1	21 ± 2*	12 ± 1*	20 ± 4 ⁺
Общий белок, г/дл	Контроль	6,9 ± 0,2	6,9 ± 0,3	7,1 ± 0,3	7,1 ± 0,2
	LD ₅	7,6 ± 0,3	7,1 ± 0,2	7,2 ± 0,6	5,5 ± 0,3*
	2×LD ₅	6,1 ± 0,4	6,3 ± 0,3	6,6 ± 0,2	5,6 ± 0,2*
Альбумин, г/дл	Контроль	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,7 ± 0,1
	LD ₅	3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,3*	2,7 ± 0,2*	2,7 ± 0,2*
	2×LD ₅	3,4 ± 0,3	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,2*	2,8 ± 0,3*
SH-группы, ммоль/л	Контроль	1,73 ± 0,12	1,68 ± 0,12	1,71 ± 0,08	1,76 ± 0,09
	LD ₅	1,66 ± 0,04	1,76 ± 0,08	1,50 ± 0,17	1,76 ± 0,14
	2×LD ₅	2,07 ± 0,11	2,53 ± 0,09**	1,92 ± 0,06	1,83 ± 0,10
Пировиноградная кислота, ммоль/л	Контроль	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01
	LD ₅	0,21 ± 0,01*	0,17 ± 0,01**	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01
	2×LD ₅	0,16 ± 0,01*	0,17 ± 0,02*	0,18 ± 0,01*	0,18 ± 0,01*

Б. Воздействие люзита

Активность щелочной фосфатазы, мкмоль/(мин·л)	Контроль	179 ± 10	191 ± 12	193 ± 12	212 ± 15
	LD ₅	172 ± 20	168 ± 31	883 ± 133*	627 ± 169*
	2 × LD ₅	188 ± 21	186 ± 25	247 ± 30	244 ± 41
Азот мочевины крови, ммоль/дл	Контроль	17 ± 1	18 ± 1	16 ± 1	16 ± 1
	LD ₅	14 ± 1*	20 ± 1*	15 ± 1	16 ± 1
	2 × LD ₅	10 ± 1*	18 ± 1*	10 ± 1*	12 ± 1*
Общий белок, г/дл	Контроль	6,9 ± 0,2	6,9 ± 0,3	7,1 ± 0,3	7,1 ± 0,2
	LD ₅	8,3 ± 0,3*	7,5 ± 0,3	7,6 ± 0,2	6,7 ± 0,2*
	2 × LD ₅	6,6 ± 0,7	7,0 ± 0,4	6,9 ± 0,3	5,2 ± 0,4*
Альбумин, г/дл	Контроль	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,7 ± 0,1
	LD ₅	3,4 ± 0,2*	3,1 ± 0,2**	3,7 ± 0,2	3,2 ± 0,1**
	2 × LD ₅	3,8 ± 0,2	3,5 ± 0,2*	3,4 ± 0,3	3,0 ± 0,2**
SH-группы, ммоль/л	Контроль	1,73 ± 0,12	1,68 ± 0,12	1,71 ± 0,08	1,76 ± 0,09
	LD ₅	1,10 ± 0,11*	1,70 ± 0,14*	1,14 ± 0,08*	1,52 ± 0,10*
	2 × LD ₅	1,90 ± 0,15	2,04 ± 0,17	1,61 ± 0,11	2,04 ± 0,10*
Пировиноградная кислота, ммоль/л	Контроль	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01
	LD ₅	0,15 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01*	0,12 ± 0,01
	2 × LD ₅	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,10 ± 0,01*	0,13 ± 0,01*

* Достоверность различий средних значений в контроле и опыте соответствует $P \leq 0,05$.

+ Достоверность различий средних значений в группах без нагрузки и после нее соответствует $P \leq 0,05$.

ответственен за появление этих отклонений. Достоверным оказалось увеличение содержания SH-групп на фоне спиртовой нагрузки через 1 сут. после повторной аппликации иприта в дозе LD₅ как в сравнении с контролем, так и в сравнении со значением показателя в этот же срок в группе без спиртовой нагрузки.

Достоверное изменение содержания пировиноградной кислоты зарегистрировано на всем протяжении обследования после повторной аппликации иприта, что подтверждает выводы ранее проведенных исследований об информативности этого показателя для диагностики интоксикации отравляющих веществ кожно-нарывного действия [1, 4].

Таким образом, в условиях воздействия иприта в дозе LD₅ об эффекте спиртовой пробы может свидетельствовать изменение содержания общего белка через 3 сут. после однократной и повторной аппликации отравляющего вещества при отсутствии достоверных изменений в группе без спиртовой нагрузки, а также изменение содержания SH-групп через 1 сут. после повторной аппликации также при отсутствии достоверных отклонений в группе без спиртовой нагрузки.

В эксперименте с применением люизита (см. табл. 4Б) увеличение активности щелочной фосфатазы через 3 сут. после однократной аппликации наблюдается как в группе со спиртовой пробой, так и без нее. В группе со спиртовой нагрузкой отмечено достоверное увеличение содержания азота мочевины в крови через 1 сут. после однократной и повторной аппликации по сравнению со значениями на этот же срок в группе без спиртовой пробы, но при этом отсутствуют достоверные изменения с контролем. Можно полагать, что спиртовая нагрузка нивелировала эффект люизита на уровне сыворотки крови в эти сроки наблюдения. Через 3 сут. после повторной аппликации наблюдается достоверное снижение содержания азота мочевины в крови по сравнению с контролем в обеих группах.

По отношению к содержанию общего белка эффект однократной аппликации люизита через 1 сут. также нивелируется спиртовой пробой, но через 3 сут. после повторной аппликации введение спиртовой пробы эффективно, поскольку содержание общего белка на этот срок ниже значений в контроле на фоне спиртовой пробы и значений в опытной группе без спиртовой нагрузки. Такой же вывод правомочен относительно уменьшения содержания альбуминов через 3 сут. после однократной и повторной аппликации люизита. Однако для регистрации отклонений в содержании пировиноградной кислоты и SH-групп метод спиртовой нагрузки оказался неэффективным.

Подводя итог обсуждения результатов эксперимента с люизитом, приходим к выводу, что эффект спиртовой нагрузочной пробы в условиях воздействия люизита в дозе LD₅

проявляется лишь в изменении содержания общего белка и альбуминов в случае повторной аппликации вещества через 3 сут. наблюдения.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заключить, что метод спиртовой нагрузки может быть использован для выявления последствий воздействия кожно-нарывных отравляющих веществ в дозах на уровне LD₅ по таким критериям, как изменение содержания общего белка, альбуминов, SH-групп в крови, т.е. клинико-биохимических показателей, признанных информативными для идентификации интоксикации этими отравляющими веществами. Наиболее эффективна спиртовая проба в случае повторного токсического воздействия, что позволяет считать перспективным применение данного метода для выявления последствий хронического воздействия малых доз отравляющих веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг И.М., Тычинин В.А., Талакин Ю.Н. Вестн. Акад. мед. наук СССР. 1991, № 2, с. 5—12.
2. Хочачка П., Сомери Дж. Биохимическая адаптация. Пер. с англ. М.: Мир, 1988, 568 с.
3. Дичев Т.Г., Тарасов К.Е. Проблема адаптации и здоровье человека (методические и социальные аспекты). М.: Медицина, 1976, 183 с.
4. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981, 275 с.
5. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988, 256 с.
6. Колбасин П.Н., Шпак С.И. Гигиена и санитария, 1993, № 3, с. 50—51.
7. Колбасин П.Н. Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1992, № 6, с. 43.
8. Колбасин П.Н. Там же, 1992, № 7, 22 с.
9. Верич Г.Е. Гигиена и санитария, 1988, № 2, с. 57—60.
10. Елизарова О.Н., Жидкова Л.В., Кочеткова Т.А. Пособие по токсикологии для лаборантов. М.: Медицина, 1974, 168 с.
11. Голиков С.Н. Руководство по токсикологии отравляющих веществ. М.: Медицина, 1972, 650 с.
12. Грибанов Г.А., Челноков В.С., Лукьянова Л.В. Вопр. мед. химии, 1983, № 5, с. 10.
13. Божко Г.Х., Стреляная Е.И., Волошин П.В. Фармакология и токсикология, 1990, № 6, с. 56.
14. Божко Г.Х., Волошин П.В. Вопр. мед. химии, 1990, № 4, с. 2—6.
15. Островский С.Ю., Садовник М.Н. Там же, 1980, № 4, с. 502—506.