

А. А. МАМЫРБАЕВ

ТОКСИКОЛОГИЯ ФОСФОРА, ФТОРА
И ИХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

(защитная роль пищи)

Республика Казахстан
город Актобе – 2015

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет
имени Марата Оспанова МЗиСЗ РК

Западно-Казахстанский филиал «Национального центра гигиены труда и
профзаболеваний» МЗиСЗ РК

А. А. МАМЫРБАЕВ

ТОКСИКОЛОГИЯ
ФОСФОРА, ФТОРА
И ИХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

(защитная роль пищи)

Республика Казахстан
город Актобе – 2015

УДК 615.916+504.054:546.16
ББК

Ответственный редактор: заслуженный деятель науки РК д.м.н., профессор Алдашев А.А.

Рецензенты:

1. Лукашев А.А. – д.м.н., профессор.
2. Амрин К.Р. – д.м.н., профессор.

ISBN 5-628-00998-9

Мамырбаев А.А. Токсикология фосфора, фтора и их неорганических соединений (защитная роль пищи).- Актобе-2014. - 152 с.

В книге систематизированы литературные данные и результаты собственных исследований по токсикологии неорганических фосфатов и фторидов. Показаны механизмы действия желтого и красного фосфора, фосфина и фтористого водорода, ряда других соединений фосфора и фтора на белковый, липидный, углеводный обмен, метаболизм костной ткани.

Рассматриваются роль и значение отдельных нутриентов в уменьшении токсического действия промышленных ядов на организм. Выявленная дезинтеграция липидного и белкового компонента биологических мембран в условиях несбалансированного питания имеет большое значение для снижения чувствительности аденилатциклазных систем клетки к катехоламинам.

Установлено, что в условиях интоксикации неорганическими соединениями фосфора и фтора возникают существенные нарушения в симпатoadреналовой системе и обмене циклических нуклеотидов.

Книга рассчитана на токсикологов, биохимиков.

Библиография – 352 литературных источников. Таблиц – 12.

Первичное издание данной монографии – Алма-Ата, Гылым «Медицина», 1992 г. Адрес издательства «Гылым»: 480100, Алма-Ата, ул.Пушкина, 111/113.

© Мамырбаев А. А., 2015

ISBN 5-628-00998-9

ПРЕДИСЛОВИЕ

Модернизация и реконструкция производства, внедрение новых технологий и оборудования, автоматизированных систем управления и контроля, создание современных технологических процессов позволили наряду с улучшением технико-экономических показателей обеспечить улучшение условий труда и охрану окружающей среды. Вместе с тем на предприятиях по производству желтого фосфора и фосфатных удобрений, двойного суперфосфата, заводов по выплавке алюминия фосфор и фтор остаются одними из наиболее распространенных загрязнителей окружающей среды. В связи с этим в указанных отраслях промышленности проблема сохранения и укрепления здоровья трудящихся и населения остается актуальной.

Поступающие в почву и воду при техногенном загрязнении неорганические соединения фосфора и фтора обычно легко растворимы и, следовательно, доступны для растений и домашних животных. Возрастающее загрязнение производственной и окружающей среды фосфором, фтором и их неорганическими соединениями, широкие распространение эндемического флюороза в различных регионах страны, неизученность некоторых форм поражения флюорозом человека и животных, недостаточная проработка вопросов генеза развития фосфорной интоксикации определяют интерес к исследованию этих вопросов, которые имеют не только теоретическое, но и большое практическое значение.

В книге мы попытались обобщить современные представления о механизме действия фосфора, фтора и особенностях патогенеза развития фосфорной и фтористой интоксикации, используя при этом литературные данные и результаты собственных исследований. Дана оценка значения соединений фосфора и фтора для организма в норме и гигиенические параметры токсичности и опасности этих химических веществ. На различных уровнях организации материи — молекулярном, клеточном, органотканевом и организменном — показаны особенности отдельного и комбинированного воздействия желтого фосфора, фтора и их производных.

Общеизвестно, что одним из наиболее важных факторов, влияющих на жизнедеятельность организма, является питание. Особый интерес

представляют сведения о значении алиментарного фактора в реализации токсических эффектов фосфора, фтора и их и неорганических соединений. В предлагаемую монографию включены данные, касающиеся механизмов взаимодействия алиментарных факторов и чужеродных соединений не только на уровне характеристики состояния белкового, жирового и углеводного обмена, но и функционирования биологических мембран и регуляторных систем клетки.

ВСАСЫВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ ФОСФОРА И ФТОРА ПРИ РАЗНОХАРАКТЕРНОМ ПИТАНИИ

Фосфор — неметалл (металлоид), проявляющий валентность от — 3 до +5. В природе встречается в виде минералов, во всех живых организмах — в форме солей и производных ортофосфорной кислоты (H_3PO_4). Элемент существует в нескольких аллотропных модификациях, различающихся кристаллической структурой, химическими и физическими свойствами, в том числе цветом. Основные модификации — белый, красный и черный фосфор.

Белый фосфор, ставший известным ранее других форм, является самой летучей и активной формой фосфора в твердом состоянии. В воде практически нерастворим, растворяется лишь в сероуглероде, в жидких аммиаке, диоксиде серы, в бензоле и других органических растворителях. На воздухе он легко окисляется и может самовоспламеняться, во избежание этого его хранят под водой. В присутствии незначительных количеств примесей — красного фосфора, смол, выделяющихся из углеродистых материалов, и других — белый фосфор приобретает желто-бурую окраску, поэтому технический продукт называют желтым фосфором. Белый фосфор ядовит, обладает специфическим запахом, светится в темноте.

Красный фосфор образуется при нагревании жидкого фосфора без доступа воздуха выше $250\text{ }^{\circ}\text{C}$. Он существует в нескольких модификациях, отличающихся друг от друга и от белого фосфора молекулярной структурой, цветом (от темно-красного до коричневого и фиолетового), плотностью. Красный фосфор на воздухе не загорается, не растворяется в сероуглероде и других жидкостях, в которых растворяется белый фосфор, при нагревании возгоняется. Пары его идентичны парам белого фосфора. Практически во всех руководствах указывается, что красный фосфор нетоксичен. В то же время наши исследования выявили наличие определенных токсических свойств у красного фосфора.

При больших температурах и очень высоких давлениях белый фосфор превращается в кристаллический черный фосфор с ромбической решеткой. Последний является стабильной модификацией и при обычных условиях. Кристаллические формы черного фосфора — наиболее плотные и химически наименее активные из всех форм элемента.

Белый фосфор энергично взаимодействует с галогенами, серой и многими металлами. Он является восстановителем и в реакции с концентрированными щелочами образует фосфин и водород. В токсикологическом плане наибольший интерес из производных

элементарного фосфора представляют фосфины — очень реакционноспособные вещества. Они обладают сильными нуклеофильными свойствами, имеют неприятный запах. В производстве желтого фосфора потенциальную опасность для работающих могут представлять также фосфорный ангидрид, ортофосфорная кислота и ее соли.

В природе свободный фосфор не найден, он почти всегда встречается в окисленном состоянии — в виде фосфата. В этой форме он широко распространен в почвах, горных породах, воде океанов, во всех живых клетках, в пище и во многих искусственно полученных материалах.

Как и всякий жизненно необходимый элемент, фосфор совершает круговорот в природе. Из почвы его берут растения, от которых этот элемент попадает в организм животных и человека. В почву фосфор возвращается с выделениями и образуется при гниении трупов. Фосфобактерии переводят органический фосфор в неорганические соединения. В организме взрослого человека содержится приблизительно 650 г фосфора, около 86% его находится в виде гидроксилапатита, составляющего основу минеральной части костной ткани.

За последние два десятилетия наши знания о соединениях фосфора расширились настолько, что сейчас они составляют одну из важных областей химии и биохимии. Фосфор и его производные необходимы для анаболических и катаболических реакций, что видно из функций фосфата в образовании макроэргических соединений (АТФ, АДФ, АМФ) и фосфорилированных промежуточных продуктов углеводного обмена, а также из его значения в структуре нуклеиновых кислот. Фосфор в составе фосфолипидов, играющих важную роль в организации клеточных мембран и регуляции их проницаемости, активен в создании буферной емкости жидкостей и клеток тела. Вообще трудно назвать какую-либо физиологическую функцию или биохимическую реакцию, в которой фосфор и его соединения не принимали бы участия.

Эволюция эукариот и многоклеточных организмов могла происходить лишь при условиях обязательного сопряжения энергетического обмена клетки с обменом содержащихся в растворе фосфата и кислорода (Schopf, 1978). Приобретение стабильного внутреннего фосфатного пула необходимо с позиций эволюции минерализации. Следовательно, клетки и организмы оказались зависимыми от фосфата в далеком прошлом, и те из них, которые обладали механизмами захвата аниона из окружающей среды и регуляцией содержания в клетках, более приспособились. Это преимущество определялось фенотипическим признаком — наличием в мембранах системы транспорта фосфата, и генотипическим — существованием генов, контролирующих данную систему.

Следует отметить, что главными гормональными продуктами эволюции

позвоночных, которые регулируют внеклеточный гомеостаз фосфора и кальция, являются паратиреоидный гормон и витамин Д. Кальмодулин и витамин Д, зависимый кальцийсвязывающий белок, представляют собой главные внутриклеточные продукты генов, контролирующие активность кальция. Роль тиреокальцитонина менее изучена, и некоторые считают его рудиментарным гормоном человека (Austum, Heath, 1981). Как паратиреоидный гормон, так и витамин Д воздействует на минеральные запасы в кости. Первый влияет на почку, сберегая кальций и стимулируя выброс сопутствующего ему фосфатного аниона в гломерулярный фильтрат; последний же воздействует и на кишечник, повышая всасывание кальция и фосфата.

Интенсивные исследования в области структуры и функции слизистой оболочки тонкой кишки на субклеточном и молекулярном уровнях, кинетический анализ транспорта кальция, успехи в изучении механизма действия витамина Д и отдельных ферментов позволили глубже понять процесс всасывания данного катиона (Бауман, 1977). В то же время транспорт фосфора через биологические мембраны остается до конца не изученным.

С. В. Соколовым с соавт. (1982) выявлена тесная корреляция, наблюдаемая между способностью тонкой кишки к активному транспорту кальция и освобождением неорганического фосфата с базальной стороны кишечной стенки в различных экспериментальных условиях, что свидетельствует о связи выхода неорганического фосфата с механизмом активного транспорта кальция через кишечную стенку. Полученные результаты подтверждают гипотезу о наличии кальциевого переносчика, подвергающегося дефосфорилированию на базально-латеральной стороне мембраны, что ведет к одновременному освобождению кальция и неорганического фосфата. Кроме того, эти данные указывают на тесную связь транспорта кальция и неорганического фосфата при их всасывании в кишечнике, что позволяет предположить сопряженность активного транспорта этих двух ионов, обусловленную самой природой и механизмом действия переносчика. Подвергаясь фосфорилированию на апикальной мембране, переносчик не только приобретает способность связывать кальций, но одновременно включать в себя и остаток неорганического фосфата, поступающего из внутриклеточного пула после предварительного связывания в АТФ. Последующее дефосфорилирование переносчика на базально-латеральной мембране обеспечивает одновременное освобождение из энтероцита кальция и неорганического фосфата, а поступление неорганического фосфата из просвета кишки в энтероцит через апикальную мембрану пополняет убывающий пул этого аниона. Конечным результатом является сопряженный перенос кальция и фосфата через стенку кишечного эпителия по механизму энергозависимого активного транспорта против концентрационного градиента.

Сопряженный перенос кальция неорганического фосфата и возможное участие в этом процессе единого переносчика могут подтверждать данные о том, что поглощение неорганического фосфата всасывающими клетками кишечного эпителия — необходимое условие активного транспорта кальция, индуцируемого 1,25-диоксивитамином Д (Birge, Miller, 1977). Кроме того, об этом свидетельствует и то обстоятельство, что всасываемый меченый (^{32}P) неорганический фосфат, подобно (^{45}Ca) кальцию (Морозов и др. 1980), переносится через энтероцит, не смешиваясь с общим пулом внутриклеточного неорганического фосфата (Wasserman, 1981).

Однако высказанные представления о тесной связи транспорта кальция и неорганического фосфата через кишечную стенку и возможном наличии общего переносчика этих катионов не согласуются с выводами ряда работ о независимом характере всасывания ионов кальция и фосфора (Wasserman, Taylor, 1976). Подобные выводы, как правило, опираются на отсутствие стимулирующего влияния неорганического фосфата на всасывание кальция или торможение этого всасывания без экзогенного фосфата (Adams, Norman, 1970).

Фосфор пищи в виде свободного фосфата всасывается в тонком кишечнике человека. Обычно всасывается около 70—75%. Полифосфаты не всасываются, хотя кишечные бактерии гидролизуют 10—20% пищевых полифосфатов до свободного фосфата (Мэчлин, 1977). Всасывание фосфатов в значительной мере определяется соотношением в пищевом рационе других минеральных солей.

В соответствии с имеющимися рекомендациями и нормами физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР оптимальным соотношением кальция и фосфора в пище взрослых людей считается 1:1,5; детей — (1,5—1,25) : 1. Количество всасываемых фосфатов обратно пропорционально содержанию кальция, однако даже при высоком его потреблении (более 2 г/сут) у детей всасывается более 60% фосфора (Lutwak et al., 1964).

Если в пище имеется значительный избыток фосфора по сравнению с кальцием, то образуется труднорастворимый трехосновный фосфат кальция, в связи с чем усвоение кальция заметно ухудшается. Например, кормление здоровых щенят в течение 3 дней с применением диеты, в которой соотношение кальция к фосфору было 1:6, вызывало отрицательный баланс кальция, при этом с фекалиями его выводилось до 118—160%. Длительное кормление (2—3 недели) щенят при этой диете приводило к увеличению выведения кальция до 150—200% и к обеднению организма солями кальция. Повышение в рационе содержания кальция до 1:1,6 резко меняло характер фосфорно-кальциевого обмена. Баланс кальция становился положительным, выведение его с фекалиями уменьшалось в 3 раза, усвоение кальция повышалось на 50%, а фосфора — на 30% (Шицкова, 1984).

Выявлено также, что органический фосфор, находящийся в составе фитиновой кислоты, отрицательно влияет на баланс кальция и его отложение в костях. В тонком кишечнике фитиновая кислота образует с кальцием нерастворимую соль — фитат кальция, которая не всасывается слизистой кишечника и выводится из организма с калом. Между тем соли фитиновой кислоты в большом количестве содержатся в растительных продуктах, в частности в зернах злаков и отрубях. Количество фитинового фосфора в различных пищевых продуктах составляет от 5 до 36% по отношению к общему фосфору. Так, в пшеничном хлебе его 35,2%, в ржаном 23,8%, в капусте белокачанной 5,0%, цветной 6,6%. Фасоль, в меньшей степени горох также богаты фитиновыми соединениями.

Фосфор злаковых растений отрицательно влияет на использование кальция организмом, что объясняется наличием наряду с хорошо усвояемым нуклеиновым, лецитиновым и неорганическим фосфором фитиновой кислоты, характеризующейся способностью связывать кальций и ухудшать его всасывание. В то же время следует отметить, что фитиновые соединения могут частично гидролизываться благодаря фитазе. Установлены, оптимальные условия для ее активности: температура 35°C и pH 5,5. Если пищевой продукт содержит фитазу и фитин, то при определенных условиях фитаза будет расщеплять фитин на фосфорную кислоту и инозит.

Потребление пищи с высоким содержанием магния, железа и алюминия понижает всасывание фосфата в тонком кишечнике из-за образования труднорастворимых солей и соответственно отложение его в костную ткань (Standish et al., 1971). Пищевые рационы с высоким содержанием кальция могут способствовать осаждению фосфата кальцием и уменьшать таким образом доступность фосфата, однако витамин Д, фитат натрия и жиры действуют в обратном направлении (Wiseman, 1964).

При высоком содержании фосфора в пище нарушается всасывание магния и, следовательно, увеличивается потребность организма в магнии для предотвращения обызвествления почек, аорты и других мягких тканей (Bunce et al., 1962; Namuro, 1971). При потреблении пищи с низким содержанием кальция и большим количеством фосфора и фитиновой кислоты всасывание железа может упасть до 3% и менее (Мэчлин, 1977).

Существование такой тесной зависимости между неорганическим фосфатом и кальцием определяется не только общностью, но и различиями в механизмах действия на гормональные системы. В эксперименте исследовали эффект снижения потерь кальция с мочой и калом под влиянием внутривенно вводимого фосфора при питании взрослых крыс-самцов, у некоторых из них были удалены щитовидная и паращитовидная железы. Двукратное повышение введения фосфора контрольным и оперированным крысам снижало потери кальция с мочой соответственно на 54% (с 0,299 до 0,137 ммоль/день) и на 43% (с 0,514 до 0,294 ммоль/день). Увеличение же введения фосфора контрольным крысам не

влияло на уровень экскреции кальция с калом, циклического аденозинмоно-фосфата (цАМФ) с мочой, на содержание в сыворотке крови кальция, фосфора и гормонально-активной формы витамина Д— 1,25-дигидроксисолекальциферола. Эти данные свидетельствуют о том, что парентеральное введение фосфора снижает потери кальция с мочой независимо от функционирования паращитовидных желез {Wood et al., 1988).

G. W. Engstrom с соавт. (1985) получили интересные сведения о состоянии обмена витамина Д и его производных при различном содержании фосфора в пищевом рационе. С уменьшением содержания фосфора в рационе свиней с 1,2 до 0,085% снижается концентрация неорганического фосфата в плазме крови с 10,2 до 7,4 мг/100 мл, увеличивается активность 1 α -гидроксилазы-25-оксивитамина Д в почках в 10 раз и концентрация 1,25-диоксивитамина Д₃ в плазме крови в 3—3,5 раза, а также активность щелочной фосфатазы в плазме в 5 раз, при этом активность 24-гидроксилазы-25-оксивитамина Д и содержание в плазме крови 24,25-диоксивитамина Д₃ существенно меняются. Скорость роста свиней на рационе с дефицитом фосфора была снижена. Активность 1 α -гидроксилазы-25-оксивитамина Д при дефиците фосфора повышалась, несмотря на увеличение концентрации кальция в плазме крови с 9,0 до 10, мг/100 мл, что свидетельствует о различиях в механизмах, опосредующих активацию 1 α -гидроксилазы-25-оксивитамина Д при дефиците кальция или фосфора.

В последние годы появился ряд интересных работ, характеризующих всасывание фосфора как у доношенных, так и недоношенных детей при употреблении искусственных смесей и грудного молока. Установлено, что молоко женщины, родившей преждевременно (Sann et al., 1981), содержит больше белка и натрия, чем молоко женщины, родившей в срок, и что оно, таким образом, в большей степени удовлетворяет потребности недоношенного ребенка. К сожалению, другая ситуация в отношении кальция и фосфора, которых в грудном молоке недостаточно (кальция 300 мг/100 мл, 75 ммоль/л; фосфора 150 мг/100 мл, 49 ммоль/л). Отношение кальция к фосфору, равное 2:1, при столь низком их общем содержании способствует усиленному всасыванию кальция; содержание жиров в грудном молоке в отношении всасывания кальция идеально, в результате чего реальное количество поглощенного кальция может приближаться к таковому при употреблении стандартных молочных смесей. Фосфор всасывается почти полностью (90%) как при употреблении искусственных смесей, так и грудного молока. Отсюда следует, что лимитирующим фактором является именно низкое содержание фосфора.

У доношенных детей, вскормленных грудным молоком, фосфор в максимальной степени депонируется в почках и минерализация костей у них протекает нормально. Добавки фосфора доношенным детям усиливают захват кальция и магния. Однако то, что приемлемо для

доношенного ребенка, у которого минерализация костей завершилась в последние три месяца беременности, оказывается неприемлемым для недоношенного ребенка, у него минерализация совершается во внеутробном периоде.

При исследовании баланса кальция и фосфора у 10 недоношенных детей с родовым весом 1500—2020 г и сроком беременности 32—36 недель J. Senterre (1978) обнаружил, что, хотя всасывание кальция составляло $49 \pm 11\%$, захват кальция был слабым (экскреция кальция с мочой достигла 10 ± 5 мг/кг в сутки, что составило 40 % поглощенного кальция). Почти весь потребленный с пищей фосфор был абсорбирован в кишечнике ($89 \pm 5\%$) и задержан в организме ($87 \pm 8\%$), однако количество фосфора, поступающего с грудным молоком, было недостаточным. В условиях ограниченного поступления фосфора он попадает преимущественно не в кости, а в мягкие ткани, в результате чего не весь поглощенный кальций может быть усвоен для построения костной ткани и часть его экскретируется с мочой.

По мнению Л. С. Хилмэн с соавт. (1982), если содержание фосфора в моче падает, то количество кальция в ней начинает расти, причем особенно быстро у недоношенных детей в возрасте 7—8 недель, вес которых при рождении составлял 1100 г. В этот момент содержание фосфора в сыворотке падает ниже 4 мг/100 мл (1,3 ммоль/л), следствием чего является недостаточная минерализация. При исследовании роста недоношенных детей, вскормленных грудным молоком, установлено, что количество фосфора в сыворотке у них довольно часто падает ниже 3 мг/100 мл (1,0 ммоль/л). У очень маленьких детей может обнаруживаться рахит, обусловленный дефицитом фосфата (Rowe et al., 1979). При этом уровень фосфора в сыворотке низок; уровень паратгормона в пределах нормы или ниже; содержание щелочной фосфатазы в сыворотке повышено; аминокацидурия не обнаруживается. Весьма желательно контролировать количество кальция и фосфора в сыворотке и моче всех маленьких недоношенных детей, вскармливаемых исключительно грудным молоком. Если уровень фосфора в сыворотке падает ниже 4,0, а содержание кальция в моче растет, то рекомендуют в этой ситуации вводить ребенку дополнительные количества фосфора.

У таких детей самым главным варьирующим показателем является концентрация в сыворотке 25-ОНД, поскольку, дети с низким его содержанием почти всегда нуждаются в дополнительном введении фосфора. У вскармливаемых грудным молоком недоношенных детей, получающих в сутки 400 МЕ витамина Д, концентрация 25-ОНД в сыворотке такая же, что и у детей, вскармливаемых искусственными смесями, т. е. во многих случаях ниже нормы. Дети, которых исследовал J. Senterre (1978), не получали дополнительных количеств витамина Д, следовательно, у них концентрации 25-ОНД в сыворотке была, по-

видимому, низкой, что наложило свой отпечаток на ситуацию, и без того осложненную ограниченностью фосфора в пище.

Фосфор встречается в относительно больших количествах во многих продуктах: мясе, молоке, рыбе, яйцах, бобах, злаках. Поэтому о возможном дефиците этого элемента в питании говорить не приходится. Гораздо существеннее проблемы, связанные с относительным избытком фосфора, приводящим к развитию гипокальциемии, гиперфосфатемии, остеопорозу и кальцинозу почек и аорты.

Фосфор содержится во всех тканях организма и является непременным компонентом его внутренней среды. Концентрация общего фосфора в мягких тканях животных достигает, мг/кг массы влажной ткани: 300 (хрящ), 2500 (мышцы), 2700 (сердце), 4300 (мозг). Неорганического фосфора содержится в мышцах до 350, в мозге до 100 и хряще до 100 мг/кг. В крови он встречается также в виде органических и неорганических соединений в соотношении 8:1 — 10:1.

В плазме крови неорганический фосфат находится почти целиком в ультрафильтрующемся и ионизированном состояниях. Содержание общего и неорганического фосфора соответственно составляет, мг/л: в цельной крови 400 и 40, плазме 100 и 70, эритроцитах 600 и следы. В отличие от ионов Ca^{2+} анионы фосфата имеются не только в крови и межклеточной жидкости, но и в цитоплазме клеток, главным образом в виде фосфатов (Георгиевский, 1978).

Баланс фосфора для условного человека, г/сут: поступление с пищей и жидкостями 1,4; выделение с мочой 0,9; калом 0,5; потом 0,001; волосами 0,0001 (Москалев, 1985). Выделение фосфора с мочой и калом колеблется в больших пределах и зависит от ряда факторов и прежде всего от поступления его с пищей, содержания в ней кальция и натрия, возраста человека. В почках фосфат выводится как путем фильтрации, так и, возможно, посредством секреции дистальными канальцами.

Эволюционно закрепленная тесная зависимость между кальцием и фосфором имеет большое значение в процессах экскреции этих катионов через желудочно-кишечный тракт. Пищеварительный канал, как известно, выполняет основную функцию в экскреции эндогенного кальция из организма, с мочой выводится сравнительно небольшое количество кальция. Этот катион, секретируемый в верхние отделы тонкой кишки в составе желчи, затем интенсивно реабсорбируется в нижележащих отделах (Briscoe, Ragan, 1965). Вычислено, что общий эндогенный кальций, экскретируемый в пищеварительный тракт, составляет у крыс около 43 мг (за 10 дней), с калом же его выделяется около 9 мг; значит, 80% эндогенного кальция затем вновь реабсорбируется (Varela, Murillo, 1971). Однако по данным других авторов, секретируемый в кишки эндогенный кальций плохо всасывается обратно. Исследование природы экскретируемого кальция, проведенное на собаке, показало (Schedl et al., 1968), что эндогенный кальций осаждается вблизи микроворсинок

кишечных эпителиоцитов вместе с секретируемым фосфатом. Этот фосфорно-кальциевый комплекс менее доступен для реабсорбции, чем более растворимые формы, поступившие из пищи, и является источником эндогенных потерь с калом.

Следует учитывать, что помимо кальция в желчи содержится много фосфора (в пузырной до 250 мг%). В верхних отделах тонкой кишки, куда изливается желчь, концентрация фосфора особенно высока и превышает его содержание в пище. При избытке кальция или дефиците витамина Д эндогенный фосфор, выделившийся с желчью в кишечник, осаждается в виде плохо растворимого трехзамещенного фосфата кальция и покидает кишечник с калом. Это, по-видимому, и является одной из основных причин обеднения организма фосфором и кальцием при рахите и фосфором при избытке кальция в рационе.

Фтор содержится в горных породах (300—800 мг/кг), почвах (30—320 мг/кг), пресных (0,01—0,8 мг/л) и морских (0,7-1,4 мг/л) водах, в атмосферном воздухе ($2,6 \cdot 10^{-6}$ и $4 \cdot 10^{-4}$ мг/м), тканях растительных (0,05—3 мг/кг) и животных (мягкие ткани 0,05—3 мг/кг, твердые 100—800 мг/кг) организмов (Габович, Минх, 1979).

Из природных соединений фтора наиболее распространены фторапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$, флюорит CaF_2 , криолит Na_3AlF_6 . В отличие от фторапатита и флюорита криолит и близкие к нему минералы легко растворимы. Подвижный фтор активно сорбируется глинами и фосфоритами. Миграционные свойства фтора весьма разнообразны, а уровень его содержания в почвенном слое зависит от присутствия глинистых минералов, величины pH и концентраций кальция и фосфора в почвах.

Промышленным источником фтора являются в основном заводы по выплавке алюминия и производству фосфатных удобрений. Сталелитейные, кирпичные и стекольные заводы, а также сжигание угля — дополнительные источники загрязнения окружающей среды фтором. Кроме того, высокое содержание фтора в почвах может быть связано с использованием фосфатных удобрений или пестицидов, а также с осадками сточных вод, что, в свою очередь, не может не отразиться на экологии.

Исследованиями Е. К. Нурмагамбетова (1974), В. А. Козловского (1987) показано, что воздух рабочей зоны суперфосфатных и фосфорных заводов загрязнен комплексом токсико-химических веществ: желтым фосфором P_4 , фосфорным ангидридом P_2O_5 , фосфином PH_3 , фтористым водородом HF и др. На различных этапах производства суперфосфата и фосфора выделяется большое количество пыли, содержащей кварц, фосфаты и фториды.

Соединения фтора всасываются преимущественно в желудке (30—40%) и кишечнике (60—70%). Имеются также данные и о частичном всасывании фтора в полости рта. Процессы всасывания этого иона во

многим зависят от степени растворимости соединений фтора, находясь в прямо пропорциональной зависимости друг от друга. Из костной муки всасывается 37—54% фтора, при введении CaF —62%, криолита —77%, из пищи —80%, а при поступлении NaF —96%.

Если соединения фтора поступают в организм в растворенном виде, то по количеству всасывания фтора они мало различаются между собой. По данным А. И. Войнар (1960), после введения через рот 12—25 мг растворимых соединений всасывание фторидов достигает 0,92—0,97% от введенного количества, труднорастворимых солей —9,62—0,77%.

Наиболее полно процессы всасывания фтора идут из воды, из пищи фтор усваивается на 20% хуже, чем из воды. Из молока, самых разнообразных кисломолочных жидких продуктов фтор усваивается на 5—10% меньше, чем из воды. Всасывание фтора зависит от множества факторов, и в частности от дозы поступившего галоида, характера питания, а также от ряда других макро- и микроэлементов. Дозозависимый эффект всасывания фтора проявлялся в том, что при введении в раствор 0,2 мг фтора (в виде NaF) через 0,5 ч всасывалось 50%, через 1 ч —70%, через 1,5 ч—85%. В то же время при введении NaF в дозе 1 мг через 1 ч всасалось лишь 29% от введенной дозы (Габович, Минх, 1979). Содержание кальция и фосфатов в пищевом рационе также значительно влияет на всасывание катиона (Jenkins, 1967).

М. Tsuchida, F. Yanagisawa (1985) показали четкую зависимость между уровнем кальция в пищевом рационе и содержанием фтора в крови. Начиная с 5-недельного возраста кролики в течение 56 дней получали низкокальциевый рацион либо продолжали получать нормальный рацион с содержанием кальция соответственно 0,4 и 1,6%, после чего им вводили внутривенно NaF в дозах 5 и 15 мг/кг. Содержание общего и ионизированного кальция, фтора и глюкозы в сыворотке крови прослеживалось на протяжении последующих 24 ч, при этом учитывали суточную экскрецию фтора с мочой. При дозе 5 мг/кг количество кальция в сыворотке крови кроликов на низкокальциевом рационе снижалось больше и восстанавливалось медленнее, чем при нормальном рационе. При дозе 15 мг/кг эти различия не выражены, но при обеих дозах у кроликов на низкокальциевом рационе гипергликемическая реакция выше и длительнее. Начиная с 60-й минуты после введения концентрация фтора в сыворотке крови кроликов на низкокальциевом рационе несколько выше, чем при нормальном, хотя общее выделение фтора почками за сутки при низкокальциевом рационе было в несколько раз ниже, чем при нормальном после введения обеих доз при отсутствии различий между соответствующими группами, которым не вводили фтор. Полученные данные сопоставляются с эпидемиологическими наблюдениями о большей чувствительности к эндемическому флюорозу населения районов, характеризующихся низким содержанием кальция в пищевых продуктах.

По мнению J. Jowsey с соавт. (1978), карбонат кальция ограничивает всасывание фтора в кишках, что, по-видимому, обусловлено образованием трудно растворимого в воде фторида кальция. Таким же механизмом, очевидно, объясняется уменьшение отложения фтора в организме крыс при введении фторида натрия вместе с молоком (Mühler, Weddle, 1955). Как известно, в молоке человека и животных содержится значительное количество кальция.

Исследовано воздействие пищевых хлоридов на биодоступность фтора. Так, F. Cerklewski с соавт. (1986), изучавшие у крысятотъемышей влияние потребления хлоридов (0,03; 0,10; 0,5% NaCl) на всасывание и задержку фторидов в организме, установили, что потребление крысами в течение 6 недель рационов с 0,03% хлоридов приводит к значительному уменьшению хлоридов в плазме, экскреции их с мочой и снижению скорости роста. Кроме того, отмечается наибольшая задержка фторидов в организме, сопровождающаяся возрастанием поглощения фтора костной тканью. По мнению авторов, возрастание биодоступности фторидов, под влиянием дефицита хлоридов в пище у крыс обусловлено главным образом увеличением задержки фтора в тканях, а не из-за изменения абсорбции галоида в кишечнике.

Присутствие в пище или воде больших количеств ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} ухудшало усвоение фтора вследствие образования с ним малорастворимых соединений, а наличие ионов PO_4^{3-} , Fe^{3+} , SO_4^{2-} , Mg^{3+} , напротив, улучшало всасывание фтора (Москалев, 1985).

В свою очередь, введение внутрь фторсодержащих растворов видоизменяет интенсивность и направленность в энтероцитах трансмембранного потока ионов Na и Cl и сопровождается усиленной потерей ионов Ca, а также интенсификацией реакции дефосфорилирования. Наиболее вероятной причиной таких изменений является увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . При введении в кишечник растворов KCl в присутствии ионов фтора отмечается снижение всасывания калия и усиление противотока натрия. Хроническое отравление фтором характеризуется падением скорости всасывания натрия, калия, кальция в тонком кишечнике, уменьшением содержания кальция и магния в крови и костной ткани с одновременным увеличением концентрации натрия и калия в костях и зубах (Григоренко, 1987),

Обнаружена положительная корреляция между накоплением фтора в плазме крови, печени, бедренной кости и содержанием жиров в корме крыс (McGown et al., 1976). Выявлена и прямая зависимость концентрации фтора в моче от содержания жира в рационе и обратная — от уровня этого элемента в пище. На процессы всасывания фтора в желудочно-кишечном тракте, на его содержание в крови и моче значительно влияют количественный и качественный состав белков пищи, а также наличие витаминов А, Е и С (Жубандыкова, 1987).

Несмотря на разработанные меры техники безопасности, аэрогенное поступление в организм людей соединений фтора в виде газов и пыли еще встречается и в некоторых случаях служит причиной развития флюороза. Smith с соавт. (1977) исследовали влияние на организм ингаляции пыли трудно растворимого в воде фторида кальция и показали возможность ассимиляции его, о чем свидетельствует накопление фтора в крови, внутренних органах, в том числе в легочной ткани и костях. Интенсивность воздействия фтористого водорода на слизистые оболочки дыхательных путей и утилизация организмом растворимых в воде фторидов, содержащихся в пищеварительном канале, зависят от концентрации фтористого водорода во вдыхаемом воздухе и длительности ингаляции (Shanon, Edmonds, 1972). В опытах на анестезированных крысах (Rioufol et al., 1981), дышащих через эндотрахеальную трубку воздухом, содержащим 30—176 мг/м³ фтористого водорода (по фтору), обнаружено, что фтор накапливается не только в тканях легких и трахеи, но и переносится кровью в другие органы.

При определении воздействия фтора на рабочих фосфорного завода (Мамырбаев, 1985) установлено, что суточная доза составляет 4,5—4,7 мг. При этом с суточным рационом питания поступило 3,0—3,2 мг фтора, с водой — 1,20—1,50 мг/л и вдыхаемым воздухом — 0,25—1,85 мг/м³. Поступление фтора с вдыхаемым воздухом рассчитано с учетом 6-часового рабочего дня для контингентов, занятых во вредных цехах, и 7-часового для инженерно-технического управленческого персонала. Следовательно, соединения фтора могут попадать в организм не только через желудочно-кишечный тракт, но и через легочную ткань.

Заметим что, интимные механизмы всасывания неорганических соединений фтора в кишках и дыхательных путях (при поступлении в газовой форме) изучены еще недостаточно. Однако не вызывает сомнения, что эти процессы в значительной мере определяются растворимостью соединений галоида в воде. Хорошо растворимые в воде соединения фтора в просвете пищеварительного канала и на слизистой оболочке дыхательных путей находятся в ионной форме. Эта особенность обусловлена высокой электроотрицательностью фтора, который по шкале этого показателя для разных веществ занимает первое место (Л. Полинг, П. Поллинг, 1978). Отсюда следует, что механизмы транспорта ионов фтора идентичны или близки к тем, которые свойственны транспорту других одновалентных анионов.

Всосавшиеся в пищеварительном канале или органах дыхательной системы фториды разносятся по организму с током крови. Циркулирующий в крови фтор находится в двух формах — ионной и связанной с альбуминами.

В механизме, обуславливающем поддержание фтора на определенном уровне, большое значение имеют кости, депонирующие его, и

почки, выделяющие его. В крови людей концентрация фтора колеблется в пределах 0,03—0,15 мг/л (Авцын, Жаворонков, 1981). Фтор, обладая кумулятивными свойствами, постепенно накапливается в костном скелете, при этом диапазон колебаний в костях велик и составляет 100—9700 мг/кг, для зубов — 90—16 000 мг/кг что связано в основном с возрастом человека и количеством фтора, поступающего в организм.

Фтор активнее откладывается в костях растущего организма, так как в этом случае лучше кровоснабжение и, кроме того, вследствие малых размеров кристаллов возможен более быстрый внутрикристаллический и поверхностный обмен. Расчеты показывают, что 99,4% фтора находится у человека в твердых тканях. Возрастной фактор также оказывает влияние на уровень фтора в костях. С возрастом кости становятся более богатыми этим галоидом. Имеется почти линейная зависимость между возрастом и содержанием фтора в кости. Как правило, количество фтора в организме увеличивается в течение всей жизни, хотя и очень медленно. По мере старения организма, т. е. вследствие пониженной скорости обмена веществ, темпы мобилизации фтора из костной ткани значительно замедляются (Габович, Минх, 1979).

По данным Ф. Я. Беренштейна (1953), Р. Д. Габовича и А. А. Минха (1979), мягкие ткани в целом содержат немного фтора. Тем не менее такие органы, как аорта и поджелудочная железа, бывают иногда очень насыщены им. Увеличение содержания фтора в аорте носит вторичный характер и связано с кальцификацией атеросклеротических бляшек, что же касается поджелудочной железы, то это пока не объяснимо. Вероятно, интенсивная экскреторная функция поджелудочной железы способствует большему накоплению фтора по сравнению с другими мягкими тканями.

В литературе имеется сравнительно немного данных, порой разноречивых, о содержании фтора в жидких средах организма. Особую роль в поддержании равновесия фтора играют почки, которые реагируют на повышение концентрации фтора в крови усиленным его выведением. При одномоментном поступлении большой дозы фтора примерно половина его откладывается в костях, а остальное количество выводится с мочой. За 3 ч с мочой выделяется 20—25% введенного фтора, за 6 — 28—32, за 12 — 40—45, за 24 ч — 60—65%. Незначительная реабсорбция фтора в почечных канальцах способствует существованию прямой корреляции между содержанием его в питьевой воде и моче (Largent, 1960).

Высокое содержание фтора в моче свидетельствует о повышенном поступлении его в организм. Однако количество его в моче не отражает степень интоксикации, поскольку на содержание фтора в моче влияет целый ряд факторов: у детей в большей мере, чем у взрослых, фтор задерживается в растущих костях, и экскреция его снижена; выделение с мочой зависит от функции почек, печени и кислотности желудочного сока; содержание фтора в моче уменьшается в период беременности;

одновременное поступление в организм веществ, которые связывают фтор (кальций, кадмий, металлы), уменьшает всасывание галоида в желудочно-кишечном тракте и снижает его содержание в моче. При введении 2 здоровым испытуемым 6,8 мг NaF у одного выделилось за сутки с мочой 3,6% введенного фтора, а у другого — 99,5%. Показано также, что у некоторых больных с выраженными проявлениями флюороза содержание фтора в моче низкое, у другого — при высокой его концентрации в моче симптомы флюороза отсутствовали (Vermel, 1984).

Нужно полагать, что индивидуальные различия могут играть значительную роль в накоплении фтора в организме и его выведении. Тем не менее в большинстве работ все же прослеживается прямая зависимость между потреблением фтора и его содержанием в биосредах. При повышении концентрации фтора в питьевой воде в 23 раза количество его в моче возрастает примерно в 19 раз, а в крови — в 3 раза (Smith, 1970). Отсутствие тесной корреляции между содержанием фтора в питьевой воде и крови объясняется тем, что содружественность реакции гомеостатических систем, предохраняющих организм от токсического влияния высоких концентраций фтора, способствует незначительному увеличению его содержания в крови.

Имеются также сведения о концентрации фтора в спинно-мозговой жидкости, желчи, молоке млекопитающих и человека. Количество его в этих биологических жидкостях во многом зависит от содержания фтора в питьевой воде и потребляемых продуктов питания, колеблясь от 0,05 до 1,16 мг%. В слюне человека содержится от 0,018 до 0,023 мг/л фтора (Salonella et al., 1977). Поскольку слюна непрерывно омывает зубы, то может оказаться, что даже малые концентрации фтора в слюне играют важную роль в профилактике кариеса.

Y. Yoshida с соавт. (1986) допускают возможность использования концентрации фтора в слюне из полости рта для оценки уровня фтора в сыворотке крови и определения его общей нагрузки на организм человека. Изучено содержание фтора в слюне из полости рта и из околоушной железы, а также в сыворотке крови у 8 рабочих, подвергшихся воздействию фтористого водорода при промывании телевизионных кинескопов, у 5 больных с хронической почечной недостаточностью и у 40 здоровых людей. Пробы брали в 6 ч утра натощак и после приема внутрь фтора через определенные интервалы времени в течение 48 ч. У здоровых людей установлена высокая положительная корреляция между концентрациями фтора в сыворотке крови и слюне. Нагрузочные тесты с приемом фтора выявили четкую зависимость доза — эффект для концентраций фтора в слюне и сыворотке крови. Так, концентрация его в слюне была в 5—50 раз выше у больных в любое время дня по сравнению со здоровыми. Содержание фтора в слюне из полости рта у рабочих после смены в 5—50 раз превышало его концентрацию в сыворотке крови, что связано с загрязнением воздуха рабочей зоны фтористым водородом. По

мнению О. Messer (1984), фтор содержится в грудном молоке и слюне в тех же количествах, что и в плазме.

Очень высокие концентрации фтора найдены в сперме. Так, по данным М. Н. Воцнара (1960), содержание галоида составило порядка 8 мг%. Как и в случае с поджелудочной железой, можно утверждать, что органы и ткани, в которых физиологические процессы протекают интенсивно, способны накапливать значительные количества фтора.

При пероральном поступлении пищи и воды в кале определяется от 7 до 15%, реже до 30% фтора, введенного за сутки. Прежде всего это неусвоившийся фтор и выделяемый с секретами пищеварительного тракта. С потом может выводиться от 25 до 65% фтора, поступившего в течение суток (Gordonov, Minder, 1960; Vostal 1971), а концентрация его в поте составляет 0,007—0,81 мг/100 мл. Если принять концентрацию фтора в поте, равной 0,1 мг/100 мл, то суточное выделение его с потом составит 0,65 мг. Очень незначительное количество фтора выделяется с ногтями (0,0012 мг/сут⁻¹) и волосами (0,017 мг/сут⁻¹).

По данным Ю. И. Москалева (1985), баланс фтора для условного человека выглядит следующим образом. Поступление с пищей и жидкостями 1,8 мг/сут⁻¹, выделение с мочой, калом и потом соответственно 1,0; 0,15; 0,65 мг/сут⁻¹. В целостном организме содержание фтора составляет 2600 мг, а в мягких тканях — 29 мг. Кратность накопления фтора может быть равной 1450, а биологический период полувыведения — 1000 сут.

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ФОСФОРА И ФТОРА КАК ПРОМЫШЛЕННЫЕ ЯДЫ

Белый фосфор P_4 . При кормлении белым фосфором смертельные дозы его для кролика составили 0,21 г (в масле), для кошки — 0,01—0,03 г, для собаки—0,05—0,1 г. При вдыхании 0,15—0,16 мг/л паров белого фосфора мышами, крысами и кроликами погибало 50% животных (Маруо, 1957; 1958). Г.Н. Красовский с соавт. (1979) показали, что после 10-20 внутрижелудочных введений белого фосфора в дозе 0,5 мг/кг все находящиеся в эксперименте животные (крысы) погибли. При дозах 0,004-0,1 мг/кг все животные переживают 30-дневное введение, но при этом отмечаются выраженные сдвиги со стороны массы тела, активности ферментов (альдолазы, щелочной фосфатазы, холинэстеразы). Доза средняя эффективная (DE_{50}) равнялась 0,05 мг/кг. Обладая выраженными кумулятивными свойствами, белый фосфор оказывает гонадотоксическое действие при DE_{50} , равной 0,06 мг/кг. При внутрижелудочном введении его среднесмертельная доза (DL_{50}) для мышей и крыс соответствовала 11,5 мг/кг. Смертельная доза (ДЛ) для человека 0,05-0,15 г (Лазарев, 1963, 1977; Филов, 1989).

Токсичность белого фосфора во многом обусловлена его чрезвычайно легкой H_2O окисляемостью; $P_4 + O_x \rightarrow P_4O_{10} + Red$ и диспропорционированием — $P_4 + H_2O + OH^- \rightarrow PH_3 + H_3PO_2$. Продукты окисления и диспропорционирования являются токсичными веществами. P_4O_{10} очень активно взаимодействует с водой ($P_4O_{10} + 6H_2O \rightarrow H_3PO_4$) с выделением большого количества тепла ($H = -147$ кДж/моль), что и объясняет возникновение глубоких ожогов при попадании белого фосфора на кожу. При вдыхании паров P_4O_{10} при концентрации 5—7 мг/л в течение 2—3 ч кролики погибают. Белый фосфор – высокотоксичный яд как для человека, так и для животных; острая летальная доза для человека составляет 1 мг/кг (Robles, 2014). Общетоксичность и системность действия этого яда показано и при использовании белого фосфора в качестве боеприпасов (Voie, Johnsen, Stromseng, Longva, 2010).

Красный фосфор P_n . Данные по токсикологии красного фосфора весьма скудны, практически они ограничиваются работой Н. Heimann (1946) и широко известным изданием Н. В. Лазарева, И. Д. Гадаскиной (1977). Известно, что красный фосфор в эксперименте снижает у животных количество гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, а также вызывает патологические изменения в печени и почках. Описаны случаи возникновения патологических процессов у людей от воздействия

красного фосфора. Однако необходимо учитывать одно обстоятельство — эти люди работали в условиях воздействия красного фосфора в процессе его получения из белого, хотя авторы (Лазарев, Гадаскина) не приводят сведений о наличии в воздухе рабочей зоны белого фосфора. В то же время токсичность красного фосфора они связывают с наличием в нем примеси белого фосфора, количественное содержание которого варьирует в большом диапазоне в зависимости от категории качества тех или иных сортов красного фосфора. Не исключена также возможность превращения в организме красного фосфора в белый (цит. по Н. Neimann, 1946).

По нашим результатам, красный фосфор обладает незначительной токсичностью и слабыми кумулятивными свойствами. При внутрижелудочном введении его в дозе 10 000 мг/кг и внутрибрюшинном 5000 мг/кг белые крысы, кролики и морские свинки не погибают; ДЛ₅₀ при внутрибрюшинном введении мышам равна 5540±525 мг/кг (4150:7300) массы тела животного. Доза 80 мг/кг массы тела в хроническом эксперименте при внутрижелудочном введении красного фосфора крысам оказалась пороговой, а доза 16 мг/кг при этом же способе — недействующей. При внесении в конъюнктивальный мешок кроликам 50 мг красного фосфора и при нанесении суспензии на вазелиновом масле на кожу морским свинкам не обнаружено выраженного раздражающего и кожно-резорбтивного действия. По токсичности красный фосфор относится к 4-му классу опасности. Рекомендуют контролировать красный фосфор на содержание в нем белого фосфора. В тоже время работами Matti Hemmila, Maija Hinkio и др. (2010 год) было установлено, что красный фосфор, при его воздействии в пиротехнических дымах, обладает выраженным токсикораздражающим действием на эпителиальные клетки бронхиол и генотоксичностью.

Фосфин (*фосфористый водород*) РНз. Фосфористый водород при концентрации 0,38 мг/л через час после 2-часового вдыхания вызывает гибель мышей, при концентрации 0,76 мг/л мыши погибают через 35 мин. После 4-часового вдыхания крысы погибали при 0,14—0,28 мг/л, свинки и кролики при — 0,139 мг/л. У кошек при воздействии 0,07 мг/л фосфористого водорода в течение 1 ч 45 мин смерть наступила через несколько часов (Филов, 1989). Концентрация фосфина, равная 315 мг/м³, вызывает гибель отдельных животных к концу 1,5-часовой затравки, 94% животных погибают в течение 30 мин по ее окончании, остальные — в течение суток (Козловский, Царевский, 1985). Запах фосфина человеком ощущается уже на уровне 0,002—0,004 мг/л, а концентрация 0,01 мг/л при многочасовом воздействии может привести к смерти.

В то же время непрерывная затравка кошек, морских свинок и крыс в течение 24 недель при концентрациях 0,0014 и 0,0035 мг/л не приводила к развитию токсических эффектов и не было выявлено каких-либо признаков кумуляции (Филов, 1989). Отклонений от нормы не обнаружено и у крыс, в течение двух лет получавших корм, хранившийся в

контейнерах с фосфином (консервантом) в течение 6 месяцев и азировавшийся этим газом на протяжении указанного промежутка времени (Telle et al., 1985).

Пентаоксид фосфора (*фосфорный ангидрид*) P_2O_5 . Однократные отравления кроликов в течение 2—3 ч при концентрации 5—7 мг/л смертельны из-за развития отека легких (Филов, 1989). При концентрациях 1—4 мг/л гибель животных наступает после ряда затравок. При 0,2—0,8 мг/л и затравках до 10 дней развивается ринит, фарингит, ларингит, бронхит, иногда пневмония; отмечается гиперемия внутренних органов. В результате хронических затравок при концентрациях 0,01—0,08 мг/л наблюдаются различные поражения дыхательных путей, отек слизистой трахеи, тромбоз сосудов легких.

Ортофосфорная кислота (H_3PO_4). При введении в желудок DL_{50} для мышей и крыс составила 1,25 мг/кг, при ингаляции гидроаэрозолем — 25,5 мг/м³. Ингаляция ортофосфорной кислотой в дозе 2,3 мг/м³ патологических изменений и сдвигов не вызывает. По данным Н. В. Сигова (1983), порог раздражающего действия на человека близок к 5 мг/м³. Токсичность ортофосфорной кислоты обусловлена депротонированием ее молекул в крови: $H_3PO_4 \rightarrow H^+ + H_2PO_4^-$, что приводит к снижению pH.

Дифосфорная кислота (*пирофосфорная кислота*) $H_4P_2O_7$. DL_{50} для мышей равна 1170 мг/кг. Кумулирующим эффектом не обладает, проявляет разорбтивные свойства. При нанесении 12—25—50% растворов на хвосты мышей наблюдается некроз тканей. Однократное нанесение вещества на кожу кроликов вызывает ожог и воспалительные заболевания кожи; 1% раствор не обуславливает видимых изменений слизистых оболочек глаза кролика.

Хлорид фосфора (*трихлорид фосфора, треххлористый фосфор*) PCl_3 . Для кроликов 3-часовое вдыхание 3,5 мг/л смертельно, PCl_3 в дозе 0,004 мг/л (воздействие 6 ч) вызывает у кошек лишь легкое раздражение; 0,01—0,02 мг/л (в течение 1 ч) — затруднение дыхания, конъюнктивит; 0,13—0,15 мг/л оказывает сильное действие, проявляющееся в помутнении роговицы; доза 0,5—1 мг/л смертельна (Бутягин, 1904). По данным Sassi (1954), у человека острые отравления наблюдались при вдыхании 0,08—0,15 мг/л, хронические с развитием симптомов через 1—8 недель при воздействии треххлористого фосфора в концентрации 0,01—0,02 мг/л.

Хлорид фосфора (*пентахлорид фосфора, пятихлористый фосфор*) PCl_5 . При воздействии на мышь пятихлористым фосфором в концентрации 1,0 мг/л последняя погибает в течение 10 мин. Magsox, Well (1966) указывают на то, что механизмы токсического действия хлорида фосфора аналогичны влиянию фосгена.

Оксидтрихлорид фосфора (*фосфорилхлорид, хлорокись фосфора, оксидхлорид фосфора*) $POCl_3$. Белые мыши и крысы при 1 мг/л погибали через 4—6 мин, при 0,048 мг/л — через 36 мин, при 0,0057 мг/л — через

4—5 ч. Концентрация 0,00134 мг/л вызывает раздражение слизистых дыхательных путей и бронхов; проявляется мутагенный эффект. При 0,00048 мг/л раздражение бесследно исчезает после восстановительного периода. Для крыс при введении в желудок в виде взвеси ДЛ₅₀ равна 380 мг/кг (Филов, 1989). Острые отравления у человека наблюдались при 0,07 мг/л, подострые и хронические — при 0,01—0,02 мг/л (Sassi, 1954). По данным Н. Н. Молодкиной (1971), при погружении хвостов белых мышей в хлорокись фосфора они отторгаются через 7—10 мин. Действие в течение 1 мин вызывает резкую гиперемию кожи хвоста и точечные кровоизлияния в ней. При однократном нанесении вещества на выстриженный участок кожи спины кролика развивается долго не заживающая язва, внесение 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза приводит к развитию некроза и потере зрения.

Токсичность галогенидов фосфора объясняется их восстановительными свойствами: $2\text{PCl}_3 + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{POCl}_3$ или снижением pH вследствие гидролиза: $\text{PCl}_5 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{POCl}_3 + 2\text{HCl}$.

Дифосфид трицинка Zn_3P_2 . При внутрижелудочном введении для крыс ДЛ₅₀ составила $46 \pm 0,5$ мг/кг. Класс опасности при внутрижелудочном введении 2. При однократном интратрахеальном введении 25,5 мг крысы погибают. Умеренная кумуляция для крыс при 28-дневном введении составляет 3 (Филов, 1989). Смертельная доза для белых мышей 50—150 мг/кг; для серых крыс 15—150; для морских свинок 40; для кроликов и собак 20—25 мг/кг (Нестеров, 1961). Концентрация 0,1 мг/м³ является недействующей. За порог хронического действия принята концентрация 0,5 мг/м³. Г. С. Агзамовой (1987) показано, что при 20-кратном нанесении дифосфида трицинка на кожу крыс волосяной покров теряется и восстанавливается на 5—6 день после прекращения воздействия. При этом кожно-разорбтивного действия не выявлено. Токсическое действие этого вещества обусловлено преимущественно легко образующимся из него фосфином.

Фосфид тримеди Si_3P . Для крыс при внутрижелудочном введении ДЛ₅₀ равна 15 000 мг/кг, для мышей — 10 000 мг/кг; при внутрибрюшинном введении мышам ДЛ₅₀ составила 392 ± 10 мг/кг. При однократном интратрахеальном введении 25,5 мг крысы погибают. Кумуляция умеренная (Филов, 1989). Ингаляционная затравка крыс-самцов Si_3P течение 4 месяцев при концентрации 8 мг/м³ приводит к тем же последствиям, что и дифосфид трицинка в концентрации 1 мг/м³. Введение 1 мг/м³ Si_3P не вызывает каких-либо изменений. Пороговая же концентрация по хроническому ингаляционному воздействию составляет 4 мг/м³.

Фосфид алюминия AlP . Токсические проявления алюминия, как впрочем галлия и индия, связаны в значительной мере с влиянием этих элементов на метаболизм фосфорсодержащих соединений. Уже в желудочно-кишечном тракте ионы алюминия образуют нерастворимые

формы с неорганическими и органическими фосфатами. В результате снижается поступление фосфатов в организм, вследствие чего угнетается трансэпителиальный транспорт углеводов, связанный с фосфатами (Ершов, Плетнева, 1989). Наиболее значительные нарушения на субклеточном уровне фосфид алюминия может вызвать в процессах фосфорилирования, что подтверждается снижением связывания радиоактивного фосфора фосфолипидами, РНК и ДНК в печени, почках и селезенке крыс при однократных и продолжительных пероральных экспозициях $AlCl_3$. В результате связывания фосфата алюминия $Al^{3+} + PO_4^{3-} \rightarrow AlPO_4$, равновесие АТФ/АДФ смещается вправо, что приводит к снижению количества АТФ и нарушениям тканевого обмена.

Фосфорные удобрения (*аммофос* — смесь гидро- и дигидроортофосфатов аммония; *азофоска* — смесь аммофоса с сульфатом калия, сульфоаммофос — то же, с сульфатом аммония; *преципитат* — гидроортофосфат кальция дигидрат; *суперфосфат двойной* — дигидроортофосфат кальция гидрат; *суперфосфат простой* и *обогащенный* — смеси двойного суперфосфата с сульфатом кальция; *фосфоритная мука* — кальция ортофосфат). Общее токсическое действие солей фосфорной кислоты возможно лишь при весьма высоких дозах и в производственных условиях не опасно. Токсичность апатитов, суперфосфата и нитрофосок определяется главным образом примесями соединений фтора (Pallade, 1960). Проводя токсикологическую характеристику сложных минеральных удобрений, И. Ф. Боярчук (1968) установил довольно высокую токсичность фосфорной нитрофоски, обусловленную присутствием фтора. Среднесмертельная доза нитроаммофоски для белых крыс составляет 8,67 г/кг, для белых мышей — 3,5 г/кг. При длительном контакте с кожей нитрофоска может вызвать дерматиты и язвы (Лоджевский, 1972).

Пыль фосфоритов и апатитов может приводить к пневмокониозу. Раздражающее и прижигающее действие кислых солей фосфорной кислоты на слизистые и кожу зависит в определенной степени от наличия свободного P_2O_5 .

В проведенных нами экспериментальных исследованиях выявлено, что натриевые соли ортофосфорной кислоты относятся к малотоксичным веществам. Так, среднесмертельная доза натрия фосфорнокислого однозамещенного двухводного — 10000 ± 710 ($8550 \div 1145$) мг/кг для белых крыс при внутрижелудочном введении; DL_{50} для натрия фосфорнокислого двузамещенного двенадцативодного составила 10400 ± 783 ($8865 \div 11935$); DL_{50} для натрия фосфорнокислого трехзамещенного безводного — 8200 ± 723 ($6682 \div 9718$); DL_{50} для натрия фосфорнокислого трехзамещенного двенадцативодного 7600 ± 684 ($6205 \div 8995$) мг/кг.

Триполифосфат натрия из термической и экстракционной фосфорной кислоты также относится к малотоксичным веществам. Для

белых крыс при внутрижелудочном введении DL_{50} триполифосфата натрия из термической фосфорной кислоты составила 6500 ± 606 ($5263 \div 7737$) мг/кг, а из экстракционной фосфорной кислоты — 7700 ± 374 ($6938 \div 8463$). Для белых мышей при внутрибрюшинном введении среднесмертельные дозы следующие: триполифосфат натрия из термической фосфорной кислоты — $645 \pm 27,1$ ($500 \div 700$); триполифосфат натрия из экстракционной фосфорной кислоты — $730 \pm 62,5$ ($60,5 \div 855$). Обращает внимание наличие выраженного раздражающего действия триполифосфата натрия обоих видов на слизистые. Одноразовое внесение препарата в количестве 50 мг/м^3 в конъюнктивальный мешок глаза кролика сопровождалось гиперемией и отеком слизистых, слезотечением с кровянистыми выделениями. Изучение параметров токсичности и опасности солей ортофосфорной кислоты, триполифосфатов и красного фосфора проводилось совместно с А. А. Лукашевым, Т. Х. Айтбаевым, Н.А.Стрелюхиной, Н. Н. Шишковой и др.

Полифосфаты $[Me_n(PO_3)_n]$, $[Me_n + 2P_nO_{3n} + 1]$, $[Me_nH_2P_nO_{3n} + 1]$. Токсический эффект полифосфатов неодинаков и зависит от пути введения и степени их вязкости, со снижением которой токсичность уменьшается. В целом полифосфаты малотоксичны. Способность полифосфатов образовывать комплексы с биологически важными ионами и, в частности с кальцием, определяет токсические свойства при парентеральном введении полифосфатов. При введении в желудок белым мышам и крысам полифосфатов $DL_{50} = 2,65 \div 10,3 \text{ г/кг}$ (Schwietzer, 1962). В хронических опытах полифосфат в дозе $2,5 \text{ мг/кг}$ не приводил к снижению продолжительности жизни, уменьшению плодовитости, и, кроме того, появилась тенденция к развитию опухолей или каких-либо иных токсических эффектов (Перова, 1967; Ebel, 1958).

Хромфосфаты (кальцийалюминийхромфосфат, кальцийникельхромфосфат, медьхромфосфат, никельхромфосфат, хрома дигидроортофосфат гидрат). Эта группа веществ относится к ядам довольно широкого спектра действия, а медьхромфосфат — с преимущественным поражением почек.

Местное действие хромфосфатов заключается в следующем. Дигидроортофосфат хрома раздражающего действия на кожу кроликов и крыс при аппликациях 50% раствором не оказывает. При внесении 10% раствора в конъюнктивальный мешок глаза кролика развивается острый конъюнктивит. Кальцийникельхромфосфат при повторных аппликациях 47 % раствором на кожу кроликов и крыс вызывает некроз. Медьхромфосфат и никельхромфосфат раздражающего действия на кожу при аппликациях 50% раствором не оказывают. При внесении 50 % раствора никельхромфосфата в конъюнктивальный мешок глаза кролика развивается острый конъюнктивит. Кальцийалюминийхромфосфат при однократной аппликации 50% раствором на кожу кроликов и крыс

приводит к эритеме и отеку, при повторных — к некрозу тканей (Филов, 1989).

По данным Н. В. Сигова с соавт. (1982), параметры токсикометрии хромфосфатов следующие: ДЛ₅₀ хрома (III) дигидроортофосфата для мышей равна 4,3(2,7÷6,9) г/кг, для крыс—1,6(1,3÷1,9), порог острого действия— 1,2—5,6 мг/м³; ДЛ₅₀ кальцийникельхромфосфата для мышей — 0,44 г/кг, для крыс — 0,9(0,84÷1,0), порог острого действия — 3,2—4,6 мг/м³; ДЛ₅₀ медьхромфосфата для мышей—0,66 г/кг, для крыс— 1,4(1,3÷1,5), порог острого действия — 2,6—12,0 мг/м³; ДЛ₅₀ никельхромфосфата для мышей — 0,31 г/кг, для крыс — 0,9(0,7÷1,0), порог острого действия — 4,4—6,2 мг/м³; ДЛ₅₀ кальцийалюминийхромфосфата для мышей — 0,45 г/кг, для крыс — 0,6(0,5÷0,7), порог острого действия— 1,3— 3,1 мг/м³; ЛК₅₀— 16,5 мг/м³.

Трисульфид тетрафосфора (*сесквисульфид фосфора*) P₄S₃. Ежедневное введение неочищенного препарата внутрижелудочно кошке или кролику в дозе 0,1—0,2 г приводило спустя 10—12 дней к тяжелому отравлению. В то же время введение в тех же условиях очищенного препарата не причиняло заметного вреда в течение 60 дней (Филов, 1989). Трисульфид тетрафосфора обладает выраженным аллергизирующим действием (Palminteri, Rizzo, 1962).

Гексатиоdifосфат (IV) натрия (*тиогипофосфат натрия, флотореагент* ИМД-10) Na₄P₂S₆). ДЛ₅₀ для самцов — 320 мг/кг, а для самок — 430 (Сидоркин и др., 1972). При повторном отравлении чувствительность мышей повышается и часть из них погибает от нескольких затравок 1/10 от ДЛ₅₀.

В табл. 1 приведены предельно-допустимые концентрации желтого фосфора, неорганических фосфатов, утвержденные МЗ СССР.

Н. В. Сигов с соавт. (1982) рекомендуют для хромфосфатов

Таблица 1. **Предельно-допустимые концентрации желтого фосфора, неорганических фосфатов в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, воде водоемов**

Вещество	Воздух, мг/м ³		Вода водоемов, мг/л	МКБ, мг/л	Класс-опасности
	Рабочей зоны	атмосферы			
Фосфор желтый	0,03	0,0005	0,0001		1
пятисернистый	1,0				2
пятихлористый	0,2				2
трихлористый	0,2				3
Пентаоксид фосфора	1,0				2
Триоксид фосфора	0,05 м.р.				
Хлороксид фосфора	0,05				1
Фосфор тиотрихлористый	0,5				2
Фосфорный ангидрид	1,0				2

Фосфористый водород	0,1				1
Фосфиноксид разноради- кальный (C ₅ - C ₆)	2,0				3
Фосфорит	6,0				4
Третичный оксид фос- фина	2,0				3
Бария фосфит двухзаме- щенный	0,5				2
Меди фосфит	0,5				4
Дифосфид трицинка	0,1				2
Фосфид тримеди	0,5				2
Полифосфаты и кальциевая, натриевая, калиевая, аммонийная соли орто- фосфорной кислоты					
Аммоний фосфорнокислый	10,0				4
Калий фосфорнокислый				10	
Натрий фосфорнокислый трехзамещенный				560	
Натрий фосфорнокислый однозамещенный				100	
Натрий фосфорнокислый (пиро) четырезамещенный				560	
				1000	

Примечание. МКБ—максимальные концентрации токсичных веществ, находящихся в воде и не влияющих на процессы биохимического окисления

(в пересчете на Cr и Ni) следующие уровни предельно-допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны, мг/м³; хрома дигидроортофосфат — 0,02; кальцийникельхромфосфат — 0,005; медьхромфосфат—0,02; никельхромфосфат—0,005; кальцийалюминийхромфосфат —0,01.

Гигиенические нормативы неблагоприятных факторов производственной среды разрабатываются в основном в СССР, США и ФРГ. Имеются такие нормативы и в других странах. Однако последние, как правило, используют нормативы СССР и США или средние величины. В табл. 2 приведены величины пороговых пределов

**Таблица 2. Величина порогового предела
желтого фосфора, фтора и их неорганических соединений
в воздухе рабочей зоны**

Вещество	TWA, мг/м ³	STEL, мг/м ³	Вещество	TWA, мг/м ³	STEL, мг/м ³
Фосфор желтый	0,1	(0,3)	Серы гексафторид	6,0	(7,5)
Фосфорный ангидрид	0,5	—	Серы пентафторид	(0,25)	(0,75)
Фосфорная кислота	1,0	3,0	Серы тетрафторид	(0,4)	(1,0)
Фосфористый водород	0,4	1,0	Сернистый фторид	20,0	40,0
Фосфора оксихлорид					
	0,6	3,0	Гексафторид теллурия	0,2	—
Фосфора пентахлорид					
Фосфора пентасульфид	1,0	—	Гексафторид селена	0,2	
Фосфора трихлорид			Трифторид хлора	0,4	—

Фтор	1,0	3,0			—
Фториды			Карбонил фторида	5,0	
	1,5	3,0	Трифторид азота	30,0	15,0
Фтористый водород	2,0	4,0	Дифторид кислорода	(0,1)	(45,0)
	2,5	—	Фторид хлорной	14,0	
			кислоты		(0,3)
	(2,5)	(5)			

Примечание. TWA — величина порогового предела средневзвешенная во времени, рассчитанная на нормальный 8-часовой рабочий день и 40-часовую рабочую неделю, повторному воздействию которой (день за днем) могут подвергаться, без повреждающего эффекта, почти все рабочие.

STEL — величина порогового предела при кратковременном воздействии, когда рабочие могут подвергаться непрерывно в течение короткого периода рабочего времени, не страдая от раздражения, необратимого тканевого повреждения или наркотического действия в той степени, которая достаточна для увеличения вероятности несчастного случая, ухудшения самочувствия или материального сокращения эффективности работы.

желтого фосфора и других неорганических фосфатов в воздухе рабочей зоны, установленные Американской конференцией государственных промышленных гигиенистов (ACGIH) на 1984—1985 гг. Как видно из таблиц, в СССР рекомендуются более низкие концентрации исследуемых веществ, чем в США. Используемая в ФРГ максимально-допустимая концентрация вещества в виде газа, пара или взвешенных частиц в воздухе рабочей зоны (МАК — Verte) практически полностью совпадает с гигиеническими нормативами США.

Фтор F₂. При 5-минутной экспозиции ЛК₅₀ для крыс, мышей, кроликов, морских свинок и собак равна 1250 мг/м³, а при 60-минутной — 250 мг/м³. Обладает выраженным раздражающим действием на кожу лица, слизистые оболочки носа и глаз. Ингаляционное поступление фтора в концентрации 320 мг/м³ в течение 3 ч приводит к гибели мышей, крыс, морских свинок и кроликов, а при концентрации 160 мг/м³ спустя две недели погибает 60% животных. Концентрация фтора в дозе 3 мг/м³ при ингаляционном поступлении в течение месяца вызывает гибель 4% животных (Грехова и др., 1989). Geeraerts с соавт. (1986) показали, что внутрижелудочное введение 50 мг/кг фтора сопровождается гибелью 75% крыс в течение 5—30 мин.

По мнению D. Keeplinger (1968), концентрация галогена на уровне 77 мг/м³ вызывает у людей сильное раздражение верхних дыхательных путей и расценивается как непереносимая: 39 мг/м³ переносится в течение 5 мин, 23 — 15 мин, 6 — 30 мин, и 7,8 — 60 мин.

Длительное (в течение 35 дней) поступление фтора с вдыхаемым воздухом в концентрации 25 мг/м³ приводило к развитию флюороза у животных с выраженными изменениями со стороны костной ткани и дегенерацией семенников (Габович, 1971). Для человека опасность флюороза появляется при употреблении питьевой воды с повышенным содержанием фтора (более 5·10⁵%). Концентрация фтора в почве выше

0,05% также способствует развитию флюороза у человека. Как свидетельствуют результаты наблюдений А. П. Авцына с соавт. (1981), концентрации фтора в питьевой воде в пределах 0,7—1,2 мг/л обладают противокариозным эффектом, при 1,2—1,5 мг/л наблюдаются поражения зубов, при 8 мг/л возможны поражения скелета.

В опытах Z. Pillai, K. Mane (1985) гибель мальков, которые помещались в сточные воды завода с содержанием фтора на уровне 130 мг/л, отмечалась через 1 ч, при концентрации фтора 65 мг/л они погибали в течение 12 ч, при 45 мг/л — в течение 16 ч. Доза фтора на уровне 25—50 мг/л приводит к резкому снижению выживаемости мальков семги, при 5 мг/л наблюдается стимуляция роста личинок, доза 1,5 мг/л признана нетоксичной (Sigler, Neuhold, 1972). Для стальноголового лосося ЛК₅₀ находится на уровне 3 мг/л.

Форма соединения фтора, поступающего в организм, во многом определяет его механизм действия. Если стандартный потенциал полуреакции $1/2 F_2 + e \rightarrow F^- E^0 = +2,87В$ имеет самое высокое положительное значение по сравнению с другими процессами в природе, то становится понятным его исключительная реакционная способность. Фтор вступает во взаимодействие не только с органическими компонентами жидких сред организма, но разлагает и воду: $2F_2 + 2H_2O = 4HF + O_2$. Последняя реакция экзотермична.

Если в биосредах основная форма существования фтора проявляется в виде фтор-иона (F^-) как наиболее устойчивая его форма, то в кислой среде желудка — в виде фтористоводородной кислоты, для которой рН 3,21 (Pourbaix, 1986). В свою очередь, образование малорастворимых соединений фтора (фторидов) с ионами кальция и магния также предопределяет наличие токсических свойств, так как вышеуказанные ионы являются сильнейшими активаторами многочисленных ферментных систем клетки. Избыточное поступление галоида в организм сопровождается образованием и накоплением фторуксусной кислоты (Строчкова, Сороковой, 1983).

Фтористый водород HF. По мнению М. О. Садиловой с соавт. (1967), М. О. Садиловой, С. Б. Генкиной (1976), порог раздражающего действия находится на уровне 8 мг/м³, порог рефлекторной реакции, оцениваемой по световой чувствительности глаз, — 0,03 мг/м³. Для крыс при 50-минутной экспозиции ЛК₅₀ составила 1100 мг/м³, при 6-часовой ЛК₁₀₀ — 148 мг/м³; для мышей при 5-минутной экспозиции ЛК₅₀ — 5000 мг/м³, при 60-минутной ЛК₅₀ — 270 мг/м³.

Ингаляционная затравка фтористым водородом в концентрации 1000 мг/м³ в течение 30 мин не приводила к гибели морских свинок и кроликов. С увеличением содержания HF до 40 и 25 мг/м³ животные погибали при экспозиции соответственно 2 и 5 ч. При 72 мг/м³ (3 дня по 3 ч ежедневно) часть крыс погибала на 2—4 день (Шугаев, Беляев, 1974).

Максимальная доза фтористого водорода (100 мг/м^3) переносится не более 1 мин, при 50 мг/м^3 определялось значительное раздражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей у человека. Рефлекторная реакция, оцениваемая по световой чувствительности глаза, находится в пределах $0,1 — 1,0 \text{ мг/м}^3$. По запаху ощущается концентрация $0,03 \text{ мг/м}^3$ (Грехова и др., 1989; Вишневский, 1969 и др.) Доза $200—400 \text{ мг/м}^3$ оказалась смертельной при экспозиции в течение нескольких часов (Богданов, Гембицкий, 1975).

В условиях длительного эксперимента Л. Н. Стокингер (1951) установлено, что при вдыхании $0,025 \text{ мг/л}$ в течение 5 недель по 6 ч в день (всего 166 ч) погибли все белые крысы и мыши, тогда как морские свинки, кролики и собаки выжили. При ингаляции фтористого водорода в концентрациях $0,5—3,0 \text{ мг/м}^3$ в течение 4—8 месяцев и $42,3 \text{ мг/м}^3—1,5$ месяца у крыс, а у морских свинок при вдыхании $0,15 \text{ мг/м}^3$ на протяжении 18 месяцев развивается хроническая интоксикация, проявляющаяся в виде флюороза зубов, изменений функционально-морфологических показателей, накопления фтора в биосредах и костной ткани (Грехова и др., 1989).

Фтористый водород обладает эмбриотропным и мутагенным эффектами. У самок крыс, подвергавшихся воздействию фтороводорода в концентрации $4,98$ и $0,47 \text{ мг/м}^3$, наблюдались снижение плодовитости, резкое увеличение общей эмбриональной смертности в основном за счет предимплантационной гибели зародышей. Отмечено значительное отставание в росте у родившегося потомства. Существенное учащение хромосомных aberrаций в клетках костного мозга возникает при ингаляции фтористого водорода в дозе 1 мг/м^3 , при концентрации $0,1 \text{ мг/м}^3$ мутагенное действие не выявляется (Грехова и др., 1989).

Согласно данным Ж. И. Абрамовой (1963), в производственных условиях, если доза фтористого водорода находится в пределах $0,002—0,003 \text{ мг/л}$, у людей не наблюдается каких-либо болезненных явлений, Клинические и рентгенологические наблюдения J. K. Machle, P. L. Evans (1940), проводившиеся в течение 5 лет не выявили никаких изменений в состоянии здоровья людей, работающих в атмосфере, содержащей $0,011—0,021 \text{ мг/л}$ фтороводорода, а также незначительное количество пыли CaF_2 . Концентрация фтороводорода, составляющая от $0,0003$ до $0,029 \text{ мг/л}$ в плавильной ферромолибденового цеха, вызывает, по мнению Т. Мачабели с соавт. (1948), у работающих ряд вегетативных сдвигов в крови, а также со стороны сердечно-сосудистой системы. Поражения зубов и функциональные изменения центральной нервной системы обнаружены у рабочих в условиях воздействия фтороводорода в концентрациях, близких к $0,0005 \text{ мг/л}$ (Садилова и др., 1967) (табл. 3).

Фтористый водород действует на кожу, вызывая сухость, раздражение ее вплоть до образования пузырей. Слизистая оболочка в участках ожога нередко подвергается некрозу, после которой остается

сначала поверхностная, а потом глубокая язва. J. K. Stanton, I. P. Kahn (1915) показали, что даже 0,03% раствор фтористоводородной кислоты действует разрушающе на эпителии.

Фтористоводородная (плавиковая) кислота прижигает кожу, развиваются везикулезные дерматиты и трудно поддающиеся лечению некрозы и язвы, особенно уязвима потная кожа (Рашевская и др; 1973).

Соли фтористоводородной кислоты. Найденные Э. Н. Левиной, М. П. Чекуновой (1964), М. П. Чекуновой, Н. А. Минкиной (1964) и Rusch (1986) токсикометрические параметры фторидов дают представление не только о среднесмертельной и смертельной концентрациях, но и кумулятивных свойствах солей фтористоводородной кислоты (табл. 4).

Гексафторид урана UF_6 . При 10-минутной экспозиции гексафторид урана в дозе 942 мг/м³ вызывает через 5—8 дней гибель 20% мышей, 10% крыс и 14% морских свинок, при концентрации 2284 мг/м³ погибают соответственно 95,75 и 40% животных. Подострая затравка в концентрации 20 мг/м³ вызывает в 100% случаев гибель мышей и кроликов, 75% — крыс, 40% — собак. Кроме того это вещество обладает раздражающим действием на слизистые оболочки глаз и носа. (Грехова и др., 1989).

Таблица 3. **Предельно-допустимые концентрации (ПДК) фтора и фторидов в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе (мг/м³), воде водоемов (мг/л)**

Вещество	ПДК				МКБ, мг/л	Класс опас- ности
	в рабочей зоне	в атмосфере		в воде водоемов		
		разовая	средне- суточная			
Фтор	0,15			1,5		2
Оксид фтора	0,10					2
Фтористый водород	0,5	0,5	0,1			2
Фтористоводородной кислоты соли:						
фторида натрия, калия, аммония, цинка, олова, серебра, лития, бария, криолит, гидрофторид аммония фторида алюминия, магния, кальция, стронция, меди, хрома	1,0	0,1	0,2		50	2
Фторид бора	2,5	2,5	0,5			3
Фториды сурьмы трех- и пятивалентной (в пересчете на сурьму с обязательным контролем HF)	1,0 0,3					2 2

Фторид серы (V — S_2F_{10} ; VI— SF_6). Раздражающее действие S_2F_{10} на легочную ткань объясняется его гидролизом, в результате чего в легких образуется HF. Вдыхание воздуха, содержащего 15— 16% фторида серы

(V), спустя несколько минут вызывает смерть белых крыс. При вдыхании 21 мг/л гибель наступает в течение 1 ч, при 0,01 мг/л — в течение 16 ч, при 0,005 мг/л животные не погибают. При вдыхании в течение 18 ч фторида серы (V) в концентрации 0,001 мг/л наблюдали раздражение легочной ткани, а доза 0,0001 мг/л за это же время (18 ч) не вызывала никаких патологических изменений (Абрамова, Черный, 1977).

У белых крыс, вдыхавших в течение нескольких часов SF_6 в концентрации 80%, не обнаружено никаких признаков отравления. Порог острого действия для фторида серы (VI) — 300 г/м^3 , а порог хронического действия — 10 г/м^3 (Саноцкий и др., 1981).

Фторид натрия NaF. Однократное парентеральное введение крысам 9—50 мг/кг NaF приводит к многочисленным биохимическим функциональным нарушениям (Suketa, Sato, 1980). Порог хронического действия его — $0,2 \text{ мг/м}^3$ (Плотко и др., 1981) По общетоксическим, эмбриотропным и мутагенным тестам

Таблица 4. Токсикометрические параметры фторидов

Живот- ные	Путь введения	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₁₀₀ , мг/кг	К _{кум}
Фторид алюминия				
Крысы Мыши	В желудок >>	1800	4000	5,6
Фторид кальция				
Крысы	В желудок	4417	—	5,8
Фторид лития *				
Крысы Мыши	В желудок >>	365 119	— —	1,9 1,3
Фторид магния				
Крысы	В желудок	2330	—	6,3
Фторид натрия *				
Крысы Мыши	В желудок >>	75 45	150 75	3,5 2,4
Фторид стронция				
Крысы	В желудок	10660	—	85
Фторид сурьмы SbF_3				
Мыши	Под кожу	23	50	—
Фторид сурьмы SbF_5				

Мыши	Под кожу	270	—	—
В пересчете на ион фтора				

недействующие концентрации близки к $0,05 \text{ мг/м}^3$. При приеме внутрь фторида натрия в дозах от 16 до 450 мг у людей возникают симптомы острого отравления различной степени выраженности, доза 5—10 г вызывает смерть в течение 1—4 ч (Садилова и др., 1967; Панкратова, 1983). Тяжелые отравления возникают при воздействии 0,23—0,45 г; порог рефлекторного влияния на световую чувствительность глаза — $0,05 \text{ мг/м}^3$. Фторид натрия обладает выраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки.

О.Я. Попова (1978) указывает на наличие раздражающих свойств у фторида магния.

Введение в трахею крысам 50 мг высокодисперсной пыли CaF_2 приводит к гибели 40% животных в период от 1 до 7 месяцев наблюдений (King, 1958). Порог хронического действия для фторида бария составляет $0,61 \text{ мг/м}^3$; порог по общетоксическому и эмбриотоксическому эффектам для фторида алюминия — $0,5 \text{ мг/м}^3$ (Садилова и др., 1967; Плотко и др., 1981).

Гексафторалюминат натрия Na_3AlF_6 . Резко выраженный раздражающий эффект отмечается при введении в трахею крысам 50 мг высокодисперсной пыли гексафторалюмината натрия (криолита природного) (Симахина, 1959). Порог хронического действия по общетоксическому и эмбриотоксическому эффектам составляет $0,5 \text{ мг/м}^3$ (Плотко и др., 1973). При 3 мг/м^3 выявлено значительное число клеток костного мозга с хромосомными абберациями; при 1 мг/м^3 подобный эффект отсутствовал. Указанное обстоятельство свидетельствует о том, что порог мутагенного действия фтор-иона оказался выше порога общетоксического действия (Давыдова и др., 1980).

При введении искусственного криолита смертельная доза для овцы составила 1 г/кг, кролика—1,5—2,0; кошки переносили 3 г/кг, собаки и цыплята — 5. При введении $0,5 \text{ мг/м}^3$ токсическое действие криолита не выявлено, в то же время при дозе 1 мг/м^3 некоторые биохимические показатели менялись незначительно (Плотко и др., 1953).

Гексафторсиликат натрия Na_2SiF_6 . Среднесмертельная доза при поступлении гексафторсилката натрия через рот для мышей, крыс и кроликов равнялась соответственно 50, 158 и 225 мг/кг. При вдыхании пыли смертельная концентрация для крыс составила $45\text{—}55 \text{ мг/м}^3$, животные погибали через 0,5—2,5ч, а доза $13\text{—}24 \text{ мг/м}^3$ переносилась без видимого вреда. Смертельная доза для человека 0,4—4 г (Джахангирова, Салиходжаев, 1970; Габович, 1971).

Кремнефтористоводородная кислота $\text{H}_2\text{SiF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Выявлено, что 5-6% раствор этой кислоты обладает выраженным раздражающим

действием, а 1 г при приеме внутрь вызывает смерть человека (Абрамова и др., 1977).

Фторид кислорода F_2O . Для данного вещества характерно резкое раздражающее действие. Для животных при 5-минутном вдыхании $LK_{50} = 0,48$ мг/л (Исикава, Кобаяси, 1982; Ricca, 1970).

Токсичность фтористого водорода и солей фтористоводородной кислоты сопряжена с влиянием на активность многочисленных ферментов, которая не только ингибируется, но и возрастает. «Страдает» практически весь обмен веществ, включая и тканевое дыхание. Ядовитость многих фторидов обусловлена не только действием фтор-иона но и токсичностью катиона. Токсичность водорода объясняется еще и сильным обезвоживающим действием на клетки тканей дыхательных путей.

Ингибирующее действие фтор-иона на металлопротеины обусловлено тем, что он проявляет свойства «жесткого» основания, которое способно образовывать прочные химические связи с катионами металлов Mg^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} — «жесткими кислотами». Замещение менее «жестких» оснований (H_2O , OH^-) в каталазе на F^- приводит к изменениям конформации и уровня гидратации железа гема (Строчкова, Сороковой, 1983).

Высокое содержание фторидов в питьевой воде и продуктах питания могут приводить к флюорозу. Опубликованные в последние годы многочисленные статьи свидетельствуют о том, что природные геохимические условия и фактор питания играют важную роль в развитии и распространенности флюороза в странах Европы, Азии и Африки (Qin, Deng et al, 2015; Zou, Ashley, 2014; Kravchenko, Rango et al, 2014; Petrone, Guarino et al, 2013; Cristiane Alves Paz de Carvalho, Cesar Augusto Zanlorenzi Nicodemo et al, 2013; Kun-li Luo, Ling Li, Shi-xi Zhang, 2011; Rango, Kravchenko et al, 2012; Shorter, Massawe et al, 2010; Mandinic, Curcic et al, 2009). Показано, что флюороз сопровождается не только общесистемными изменениями в организме взрослых и детей, но и оказывает непосредственное влияние на формирование высшей нервной деятельности, включая интеллектуальное развитие ребенка, его память и способности к обучению (Yunpeng Ding, Yanhui Gao et al, 2011; Chuan-Zhi Gui, Long-Yan Ran et al, 2010; Ercan Varol, Selahattin Akcay et al, 2010; Anna L. Choi, Ying Zhang et al, 2014).

Современные представления о патогенезе флюороза свидетельствуют о том, что при развитии данной патологии в организме возникают изменения не только в костной системе, включая челюстно-лицевую и хрящевую ткань, но и со стороны органов желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. Учитывая исключительно высокую реакционную способность фтора, можем допустить, что он, в принципе, способен взаимодействовать с любой тканью живого организма, проникая через защитные барьеры. Имеющиеся многочисленные клинические и экспериментальные наблюдения (Bhardwaj, Shashi, 2013;

Ekambaram Perumal, Vanaja Paul et al, 2013; Hui Xu, Yu-Iai Zhou et al, 2010) подтверждают тот факт, что фтористая интоксикация повреждает живые структуры на органном, клеточном, молекулярном и геномном уровне. При этом нарушаются процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, страдает функция эндоплазматического ретикулума, ингибируется синтез белка за счет угнетения экспрессии mRNA (Lina Zhao, Yanni Yu, Chaonan Deng, 2014; Yan-Jie Liu, Qin Gao et al, 2010; Yue Ba, Hui Huang et al, 2009; Maiko Suzuki, John D. Bartlett, 2014; Centeno, Fontanetti et al, 2015; Yan-Jie liu, Zhi-Zhong Guan et al, 2011). Найдено также, что такие элементы как свинец и селен способствуют усилению токсического действия фтора на те или иные системы организма (Leite, Sawan et al, 2011; Keke Miao, Lei Zhang et al, 2013).

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА БЕЛКОВЫЙ, ЛИПИДНЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ФОСФОРА И ФТОРА

БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН

В клинической картине хронической профессиональной интоксикации соединениями фосфора ведущее место принадлежит изменениям печени. При этом клинико-лабораторные параметры развивающихся изменений, динамика патологического процесса, в том числе в постконтактном периоде заболевания, свидетельствовали о том, что в большинстве случаев патология печени — это не только результат развивающегося дистрофического процесса (гепатоза), как это имеет место при других токсических ее повреждениях. Углубленными клиническими и комплексно-морфологическими исследованиями (Белоскурская и др., 1988; Карабалин, Белоскурская, 1988) установлено, что при профессионально-производственном воздействии на организм соединений фосфора в 59% случаев развиваются воспалительные изменения в печени, протекающие по типу портального (37%), лобулярного (16%) и перипортального (6,1%) гепатитов. Белковая и жировая дистрофия печени установлена преимущественно у 40,9% больных еще на начальных этапах ее поражения, когда объективные клинические симптомы патологии еще не выявляются. В дальнейших экспериментальных исследованиях были подтверждены эти данные, касающиеся вовлеченности в патологический процесс печени при острой и хронической фосфорной интоксикации.

У этих больных содержание общего белка крови более снижено по сравнению с гепатитами непрофессиональной этиологии, характерна также диспротеинемия, сопровождающаяся уменьшением процентного содержания альбуминов и увеличением глобулинов. Отмечается повышение активности урокиназы и орнитинкарбоамилтрансферазы, снижение активности аргиназы. Возрастание активности трансаминаз выявляется у 35,6% больных, но в отличие от банальных гепатитов оно менее выражено. Довольно часто наблюдается активирование и лизосомальных ферментов (кислой фосфатазы и ДНК-азы). По данным гепатографических исследований с использованием бенгал-роз-¹³¹I, выявлено нарушение поглотительной (36,2%) и выделительной (98,7%) функций гепатоцитов (Белоскурская, 1984).

Изучение белкового обмена методами цитофотометрии показало, что острая, подострая и хроническая интоксикация желтым фосфором приводит к уменьшению содержания суммарного белка в печени, сердце, почках крыс и кроликов. В острых опытах желтый фосфор вводился однократно из расчета 10 и 20 мг/кг массы; подострых — 1,5 мг/кг ежедневно в течение двух недель; в хроническом — 1 мг/кг ежедневно в течение четырех месяцев (Стрелюхина, 1987). Наиболее характерный признак хронической фосфорной интоксикации, так же как и острой и подострой, — мелкокапельная жировая дистрофия внутренних органов. В более ранние сроки опыта (15 дней, 2 месяца) во внутренних органах наблюдались расстройства кровообращения в виде полнокровия, отека, диапедезных кровоизлияний, зернистая и жировая дистрофия. Обнаруживался токсический гепатит и токсический гастроэнтероколит. В более поздние сроки опыта (3—4 месяца) расстройства кровообращения уменьшились, а на первый план выступали дистрофические и склеротические изменения.

У некоторых животных токсический гепатит, носивший иногда активный характер, приводил к развитию фиброза или мелкоузлового цирроза. Выявлены также очаговый некронефроз и очаги повреждения миокарда. В селезенке зарегистрировано отложение гемосидерина в красной пульпе, в легких — жировая дистрофия эпителия бронхов, а в более поздние сроки — склерозирование сосудов. Кроме того, развивается подострый эрозивно-десквамативный гастроэнтероколит с очагами склерозирования (Стрелюхина, 1987).

Повреждение мембран эндоплазматической сети с распадом полисом, снижение скорости включения меченых аминокислот в биополимеры печени, падение уровня сульфгидрильных групп в печени и других тканях свидетельствуют о том, что желтый фосфор нарушает процессы биосинтеза белка и нуклеиновых кислот (Seakins, Robinson, 1964; Dianzani, 1976, 1978; Мазбаева, 1987). Нарушение процесса транскрипции и трансляции обуславливает наличие мутагенного действия желтого фосфора, о чем свидетельствует и увеличение частоты полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (Кажахметова, Карсыбекова, 1986). Угнетение биосинтетических процессов во многом объясняет снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови рабочих фосфорной промышленности. Сравнение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови рабочих фосфорной промышленности и в группе здоровых доноров выявило нормальный уровень IgM и IgA, но существенные различия в уровне IgG. В сыворотке крови 59,4% рабочих подверженных воздействию фосфора, установлен очень низкий уровень IgG и IgE (Wiodarczak et al, 1979).

В связи с тем, что химический состав пищи оказывает регулирующее влияние на системы живых организмов, ответственных за транспорт, метаболизм, обезвреживание и элиминацию токсических веществ,

необходимо подчеркнуть важную роль питания в реализации биологических эффектов промышленных ядов, в частности желтого фосфора, его производных и фтора. Способность пищи модифицировать фармакотоксикологическую активность самых разнообразных веществ и лекарственных препаратов доказана рядом советских и зарубежных исследователей (Dokkum, 1986; Доценко и др., 1987; Тутельян, 1987; Wolff, 1988).

В опытах по изучению влияния солянокислого цистеина на содержание рибонуклеопротеидов и сульфгидрильные группы в печени при экспериментальной острой и подострой интоксикации желтым фосфором (доза в 10 и 20 мг/кг массы тела использовалась в острых опытах на крысах и кроликах, а в подострых опытах — 1,5 мг/кг давали ежедневно в течение двух недель) установлено благоприятное влияние данного препарата. Введение солянокислого цистеина в дозе 100 мг/кг массы тела повышало количество рибонуклеопротеидов и сульфгидрильных групп в гистоструктурах печени (Мазбаева, 1985). Выявлено также, что совместное использование солянокислого цистеина и сульфат-иона (сульфат-ион давался в виде водного раствора сернокислого натрия в дозе 25 мг/кг в пересчете на сульфат-ион) при тех же дозировках желтого фосфора, о чем указывалось в работе А. Б. Мазбаевой (1985), положительно влияет на содержание суммарного белка в печени, сердце, почках животных при экспериментальной интоксикации желтым фосфором (Стрелюхина, Мазбаева, 1985).

Гомеостаз пиридиновых нуклеотидов в значительной степени зависит от интенсивности их синтеза в органах и тканях. Оценка содержания окисленных (НАД+НАДФ) и восстановленных форм (НАД*Н+НАДФ*Н) пиридиновых нуклеотидов показало, что при острой интоксикации желтым фосфором (внутрижелудочно вводили желтый фосфор в виде 0,1 масляного раствора в дозе 3 мг/кг) содержание пиридиновых нуклеотидов в гепатоцитах резко снижается, меняется соотношение между окисленными и восстановленными формами никотинамидных нуклеотидов (Кулкыбаев и др., 1990). Токсическое воздействие желтого фосфора, нарушая нативную структуру клеточных мембран, приводит к усилению расщипления НАДФ и снижению обеспеченности организма витамином РР, вымыванию его из организма в виде метаболита N_1 *МНА. Несбалансированность диет, особенно дефицит жирорастворимых витаминов, незаменимых аминокислот и полиненасыщенных жирных кислот ограничивает возможность пополнения фондов пиридиновых нуклеотидов. Более того, на фоне такого разбалансированного питания усиливаются деструктивные процессы распада этих пиридиновых нуклеотидов.

При введении крысам линии Вистар внутрижелудочно желтого фосфора в масляном растворе из расчета 0,3 мг/кг массы тела отмечено увеличение частоты полихроматофильных эритроцитов с микроядрами

(Кулкыбаев и др., 1988). Добавочное количество клетчатки в рационе крыс положительно действует на модификацию данного эффекта. Приведенные результаты указывают на принципиальную возможность диетической коррекции цитогенетического эффекта желтого фосфора.

Что касается отдаленных последствий воздействия фосфора, его производных на организм, имеющиеся литературные данные достаточно скудны. При длительном воздействии желтого фосфора выявлено снижение митотического индекса, увеличение процента хромосомных aberrаций и частоты aberrантных клеток костного мозга (Шортанбаева, 1978), увеличивалась частота микроядер в полихроматофидных эритроцитах (Кожаметова, 1986). Мутагенный эффект фосфора и фтора значительно выше при содержании крыс на неполноценном рационе (Мамырбаев, 1986); добавочное введение в рацион питания клетчатки снижало мутагенность желтого фосфора (Кулкыбаев, 1990). При хроническом воздействии желтый фосфор вызывает морфологические изменения в семенниках: снижает индекс сперматогенеза, увеличивает число канальцев с XII стадией мейоза и со слущенным эпителием, снижает количество нормальных сперматогоний в 20 канальцах (Шортанбаева, Варшавская, 1976; Красовский и др., 1979). Подробная характеристика отдаленных последствий воздействия фосфора, фтора и их производных на организм приведена в обзоре А.А.Мамырбаева, Е.В.Богатовой (1992).

В результате обследования рабочих, занятых в фосфорном производстве, отмечено угнетающее действие желтого фосфора и фосфина на мужские гонады, причем снижение содержания тестостерона и повышение концентрации гонадотропных гормонов гипофиза указывают на первичное поражение гонад до развития выраженных клинических признаков фосфорной интоксикации (Косенко, 1982; Курмашев и др., 1980). Недостаток в организме андрогенов с выраженным анаболическим свойством может приводить к усугублению нарушений белкового обмена при фосфорной интоксикации. У работниц фосфорного производства профвредности неблагоприятно воздействуют на течение беременности и родов (Курмашев, Козловский, 1976). Эмбриотоксическое действие желтого фосфора доказано в эксперименте. При его введении в дозе 0,0005 мг/кг у крыс увеличивалась внутриутробная гибель плодов, отмечено снижение плодовитости, изменение массы и линейных размеров плодов, определялись очаговые кровоизлияния (Красовский и др., 1979).

Следует отметить, что радикальные методы лечения хронической фосфорной интоксикации еще не разработаны. В связи с этим определяющим в борьбе с данной патологией является комплекс профилактических мероприятий, в котором особое место отводится правильной организации рационального и лечебно-профилактического питания. Рационализация питания рабочих фосфорных производств, по мнению А.А.Мамырбаева (1987), способствует пролонгированному действию на организм всего комплекса факторов питания, а также

созданию метаболического фона, выгодного для биосинтеза гуморальных факторов клеточной регуляции, и восстановлению обменных процессов в тканях, включая и основные показатели белкового обмена.

Интересными представляются исследования, проведенные на культуре микроорганизмов, выработавших устойчивость к белому фосфору. Выделены и охарактеризованы микроорганизмы, способные расти на субстратах, содержащих белый фосфор в концентрациях 0,01% и даже 0,1%. При этом анаэробная микрофлора угнетается белым фосфором не сразу, а спустя достаточно продолжительный промежуток времени. Исходя из этого авторы приходят к выводу, что белый фосфор не токсичен для прокариот, а угнетение жизнедеятельности микрофлоры осуществляется полупродуктами метаболизма белого фосфора (Ахоссийенагбе С.К., Миндубаев А.З., 2014). Образующийся из белого фосфора фосфин, в результате анаэробного восстановления, и далее окисляющийся в фосфорноватистую и фосфористую кислоты оказывают угнетающее влияние на жизнедеятельность микрофлоры (Nath N.S. с соавт., 2011).

В проведенных нами исследованиях показано (Стрелюхина, Мамырбаев, 1992), что красный фосфор (ГОСТ 8655—75 с изменениями в 1981 г. ИУС 5—1981) при внутрижелудочном введении в дозах 10 000 и 5000 мг/кг массы тела животного вызывает статистически значимые сдвиги в уровнях коэффициента массы внутренних органов, особенно со стороны печени. Так, в первый день опыта, после затравки крыс красным фосфором (доза 10 000 мг/кг массы тела) коэффициент массы печени снизился на 9,6%, а на четвертые сутки — на 6,4%. Сдвиги различной степени выраженности обнаружены в показателях отношения массы органов и массы тела животных со стороны сердца, легких, селезенки и ряда паренхиматозных органов (печени, почек). В других органах отсутствует ярковыраженный характер сдвигов коэффициента массы внутренних органов при воздействии указанных доз красного фосфора. Механизмы изменения соотношения массы органов к массе тела обусловлены не только нарушением кровонаполнения органов, водно-солевого обмена, голодания животных, но и изменением интенсивности течения процессов синтеза и распада белков. При этом выявлена недействующая доза красного фосфора по изучаемому интегральному показателю, составившая 2000 мг/кг массы тела. Дозы красного фосфора, которые использовались в острых опытах, сопровождались изменением количественного содержания нуклеиновых кислот в тканях.

Морфометрическое исследование печени показало, что процентное соотношение ядер, цитоплазмы гепатоцитов и синусов печени в хроническом эксперименте не отличалось от контроля. Только через 15 дней от начала опыта процентное содержание ядер гепатоцитов животных, получавших красный фосфор, статистически достоверно уменьшалось по сравнению с контролем, а у синусов — увеличивалось, что является,

вероятно, компенсаторной реакцией на воздействие токсического агента (Табл.5).

Таблица 5. Процентное содержание ядер, цитоплазмы гепатоцитов и синусов печени крыс в общем числе подсчитанных единиц ($n=5$) в хроническом эксперименте, $M \pm m$

Воздейс- твие	15 дней		1 мес.		2 мес.		3 мес.		4 мес.		Восстанови- тельный период		
	Ядра												
Красный фосфор	20,2	2,21*	29,6	3,59	28,1	2,65	22,0	3,6	25,6	4,57	28,1	4,43	
Контроль	33,2	4,57	30,75	2,94	32,15	4,66	33,2	4,53	32,15	1,46	31,4	3,09	
	Цитоплазма												
Красный фосфор	60,1	1,75	52,4	2,03	62,05	1,82	57,8	3,23	57,6	1,88	58,8	3,45	
Контроль	56,95	4,35	57,3	3,45	59,0	3,85	53,55	3,06	58,85	2,08	58,4	2,02	
	Синусы												
Красный фосфор	19,7	3,23*	18	2,66	9,85	0,9	20,2	5,25	16,8	3,15	13,1	1,87	
Контроль	9,85	1,43	11,95	2,29	8,85	1,02	13,25	3,56	9,0	1,91	10,2	2,64	

* Показатели достоверности различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

При пероральном введении красного фосфора крысам из расчета 80 мг/кг массы тела в течение четырех месяцев обнаружено, что на 15 день затравки снижались активность трансаминаз, содержание общего белка в сыворотке крови. Наиболее выраженные сдвиги отмечены к концу второго месяца опыта: снизилась активность не только печеночных ферментов и сывороточного белка, но и мочевины крови. К концу восстановительного периода (30 дней после затравки) происходила нормализация основных показателей белкового обмена и энзимного профиля. Несмотря на малую токсичность красного фосфора, об этом свидетельствуют результаты наших исследований общетоксического, раздражающего, кожно-резорбтивного действия, а также кумулятивных свойств, сдвиги в обмене белка занимают ключевую роль в генезе его токсических эффектов.

Как известно, чужеродные для организма химические соединения подвергаются в печени метаболическому превращению, направленному в основном на снижение их биологической активности и удаление. Эта прижизненная функция химической защиты осуществляется с помощью гидроксилнующей ферментной системы эндоплазматического ретикулума, которую рассматривают как универсальный механизм защиты. Острая интоксикация красным фосфором в дозе 5000 мг/кг массы тела приводит к увеличению содержания цитохрома Р-450, которому отводится главная роль в биотрансформации ксенобиотиков, а пик активности определялся на второй день от начала опыта (Юмашева, 1989; Мамырбаев, Юмашева, 1994). Количество белка в микросомах повышалось и находилось в прямой

зависимости от увеличения содержания цитохрома Р-450. Отмечалось также увеличение и цитохрома В₅, особенно в первые и вторые сутки опыта соответственно на 36 и 37%. На восьмой день после введения исследуемой дозы красного фосфора содержание цитохромов Р-450 и В₅ снижалось до контрольных величин.

Следует отметить и повышение активности N-деметилазы, активность пара-гидроксилирования анилина достоверно не менялась. Эти данные свидетельствуют о том, что реакция N-деметиляции аминопирин является специфическим показателем состояния системы монооксигеназ, и она более чувствительна, чем реакция пара-гидроксилирования анилина. Увеличение дозировки красного фосфора до 10 000 мг/кг массы тела приводило к аналогичным изменениям ферментного профиля, как и в случае с меньшей дозой. Повышение дозы способствовало пролонгации действия красного фосфора, что может определять степень и характер его токсического действия. Индукция монооксигеназной системы на начальных этапах интоксикации красным фосфором может играть исключительно важную роль в перестройке путей его биотрансформации. Не исключены явления конверсии данной ферментативной системы за счет повреждающего действия красного фосфора на фосфолипидный состав мембран эндоплазматической сети.

Воздействие фосфористым водородом в острых опытах (концентрация газа в затравочной камере 315 мг/м³) и длительных экспериментах (концентрация фосфина в затравочной камере -2,02 мг/м³) привело к значительным сдвигам в белковом обмене и к снижению в крови содержания общего белка, кроме того, возникли явления диспротеинемии (Козловский, 1990). В условиях острого эксперимента при патоморфологическом обследовании у крыс обнаружены нарушения кровообращения, дистрофические и некробиотические изменения в органах, главным образом в печени, почках, сердце, а также обнаружен отек тканей, в том числе легких. Морфологические изменения в органах животных, длительно получавших небольшие дозы фосфина, характеризовались нерезкими структурными сдвигами в тканях сердца, печени и легких.

Соли фосфорной кислоты, фосфиды металлов, полимерные и конденсированные фосфаты, в большей или меньшей степени связанные с концентрацией и длительностью воздействия этих химических веществ, также могут приводить к разнообразным биохимическим и морфологическим изменениям в живом организме. При этом более всего «страдает» обмен пластического материала: в крови определяется снижение альбуминов и увеличение глобулиновой фракции, меняется содержание азотсодержащих компонентов крови и мочи, претерпевает значительные сдвиги ферментативный профиль трансаминаз (Филов, 1989).

Н. Н. Серебрякова (1960), изучая динамику развития флюороза у детей дошкольного возраста, отметила, что в крови снижается общее количество белков. Оценка проявления токсического эффекта фтора у работающих в этой отрасли и у населения, проживающего в районах с повышенным содержанием фтора в окружающей среде, показала наличие выраженных изменений в концентрации альбуминов плазмы крови (Nowacki, Sznaid, 1981). Об изменении белковых компонентов крови при интоксикации фтором свидетельствуют и результаты экспериментальных исследований (Guet al., 1980). В опытах на 10-дневных цыплятах, получавших в течение 5 или 8 недель вместе с питьевой водой ежедневно по 150 мкг/мл фторида натрия, выявлено, что через 5 недель белки глобулиновой фракции сыворотки крови приобретают повышенную подвижность при электрофорезе, тогда как подвижность альбуминов практически не меняется. При этом увеличивается количество γ -глобулинов (в 2 раза) на фоне значительного уменьшения (на 12%) числа альбуминов. В то же время спустя 8 недель после начала опыта количество α_1 - и β_1 -глобулинов снижается соответственно на 45 и 56%, а количество альбуминов возрастает на 17%. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что избыточное поступление ионов фтора влияет на белковый спектр сыворотки крови.

На основе исследований влияния фтора на белоксинтезирующий аппарат можно предположить, что первичным и наиболее уязвимым местом токсического действия фтора являются процессы трансляции. Так, в опытах с ретикулоцитами кролика показано, что ионы фтора способствуют диссоциации полисом на отдельные рибосомы (Colombo et al., 1965), а при удалении ионов фтора последние снова объединяются в полисомы. Фторид натрия в концентрации 1,3 мм тормозил рост клеток LS (мышинные фибробласты) в культуре и снижал синтез белка и ДНК. При этом синтез белка тормозился быстрее, чем ДНК, хотя степень конечного их угнетения была одинаковой (Holland, 1980). Активность орнитиндекарбоксилазы, катализирующей начальный этап синтеза полиаминов, снижалась под влиянием фтора, но внутриклеточное содержание полиаминов не менялось при 10-часовом воздействии фтора. Установлено, что угнетение синтеза белка и ДНК не вызвано снижением поглощения клетками их предшественников. В изолированных ядрах как чувствительных, так и устойчивых к фтору клеток также наблюдалось угнетение синтеза ДНК. Органные и тканевые особенности ингибирования синтеза белка при воздействии фтористым натрием показаны А. П. Авцыным с соавт. (1981). О влиянии фторида натрия на процессы трансляции указывают также В.Н. Окунев с соавт. (1977) и Н.Б. Рымарь-Щербина (1976).

Обобщив результаты исследований влияния фтора на белоксинтезирующий аппарат, можем утверждать, что главной причиной цитотоксичности фтора является воздействие данного галоида

на синтез белка. Это положение подтвердил R. Holland (1980), показавший, что ионы фтора образуют прочные комплексы с магнием и нарушают первичные звенья образования полиаминов. Значение же ионов магния и полиаминов в процессах синтеза биополимеров чрезвычайно велико, так как при их недостатке нарушается компактность полисом и рибосом (Ашмарин, 1977). Л. С. Строчкова и В. И. Сороковой (1983) подчеркивают также особую чувствительность к фтору магнийзависимых ферментов, а изменение функции РНК при интоксикации фтором отмечено Metlas с соавт. (1974). На клетках высших растений и животных выявлена мутагенная активность фторида натрия (Никифорова, 1982; Kralisz, Szymaniak, 1978), зависящая от количества вводимого фтора.

Токсическое влияние фтора и его производных на основные показатели белкового обмена находится в прямой зависимости от характера белкового питания. Доказано защитное влияние при фтористой интоксикации глутаминовой кислоты (Грехова, 1983), серосодержащих биологически активных веществ, таких, как метионин (Антонян, 1980; Антонян, Бакалян, 1984), унитиол (Алекперов и др., 1976), цистеин (Machouy, 1984). Повышенное количество белка животного происхождения также оказывает протекторное влияние в условиях интоксикации фторидами (Антонян, 1982). Совершенствование структуры профилактического питания рабочих алюминиевого завода, содержащего достаточное количество биологически полноценных протеинов, нормализует все виды обмена веществ, в том числе и белкового (Лифляндский и др., 1988).

Как известно, в окружающую среду ежегодно вводятся новые химические агенты, при этом не исключается и производственная среда промышленных предприятий. В то же время человек контактирует не только с одним каким-либо веществом, а с целым комплексом химических веществ, вредными факторами физической и биологической природы. Особенности технологического процесса получения желтого фосфора и других неорганических фосфатов сопряжены с выделением в производственную среду большого спектра высокотоксичных соединений фосфора и фтора, наибольшую опасность из которых представляют фосфористый и фтористый водород.

Нами было проанализировано состояние биосинтеза белка и азотистого обмена при острой и длительной комбинированной заправке фосфином и фтористым водородом. Острая однократная заправка фтористым водородом проводилась из расчета $10,0 \text{ мг/м}^3$, фосфином — $2,0$; хроническая заправка фтористым водородом — $0,75$, фосфином — $0,15 \text{ мг/м}^3$ массы тела. Для изучения биосинтеза белка использовали ^{14}C — 1-глицил, который вводился внутрибрюшинно за 2 ч до забоя из расчета $20\text{—}30 \text{ мкКи}$ на 100 г массы тела крысы. Выявлено, что после острой комбинированной заправки у крыс наблюдалось усиление включения меченой аминокислоты в белки паренхиматозных органов, а длительная

ингаляция крысам фосфина и фтористого водорода привела к значительному ингибированию процессов биосинтеза белка во всех исследованных органах и тканях (Мамырбаев и др., 1987). При длительной заправке газами прослеживается тенденция к снижению азотистого баланса и к усилению выведения азота с мочой и калом.

Комбинированное воздействие фосфином и фтористым водородом в условиях острого опыта стимулирует биосинтез ДНК в печени спустя 12 ч после заправки, а через 24 ч удельная радиоактивность препаратов ДНК снижается. Идентичная закономерность обнаружена и при изучении синтеза высокополимерной РНК печени (Мамырбаев, Хайдарова, 1987). Участие биополимеров в патологическом процессе обмена дало нам возможность оценить мутагенный эффект фосфина и фтористого водорода. Показано, что однократная комбинированная заправка крыс исследуемыми газами уже через 12 ч вызывает резкое (9-кратное) повышение частоты хромосомных aberrаций, причем значительное их количество приходилось на долю парных фрагментов и обменных перестроек. При длительной интоксикации животных фосфином и фтористым водородом наблюдалось лишь 3-кратное учащение хромосомных aberrаций в клетках костного мозга, хотя суммарное количество поступающих в организм газов многократно превосходило соответствующие дозы при острой заправке (Тажибаев и др., 1987). Следовательно, цитогенетический эффект фосфина и фтористого водорода резко возрастает при высокой разовой нагрузке ими организма и значительно снижается в условиях длительного применения более низких доз (Табл.6).

**Таблица 6. Результаты хромосомного анализа клеток костного мозга крыс,
подвергающихся острой и длительной затравке РН₃ и НГ в условиях различного питания**

Группа животных	Затравка	Количество проанализированных метафаз	Число метафаз с абберациями, %		Абберации хромосом на 100 клеток			
			$M \pm m$	% к контролю	общее число	типы аббераций, %		
						одиночные фрагменты	парные фрагменты	обмены
1-я (n=5)	—	500	1,6±0,56 $p_{1-2}<0,02$	100,0	1,6	87,5	12,5	0
2-я (n=5)	—	500	7,0±1,14 $P_{2-4}<0,05$	436,8	8,2	75,4	19,5	4,8
3-я (n=4)	Острая	364	14,6±2,00 $P_{1-3}<0,01$	912,5	19,9	67,7	1,3	1,9
4-я (n=4)	Острая	433	14,1±1,80 $P_{1-4}<0,01$	881,2	16,0	80,6	11,2	8,3
5-я (n=4)	—	410	2,3±0,84	100,0	2,6	99,2	0	0
6-я (n=4)	—	410	8,3±1,40 $P_{5-6}<0,02$	367,2	8,5	77,4	14,2	8,5
7-я (n=5)	Хроническая	487	7,0±1,20 $P_{5-7}<0,05$	309,7	7,0	72,8	9,5	17,5
8-я (n=4)	Хроническая	400	12,05±1,76 $P_{5-8}<0,01$	533,1	12,8	72,1	15,8	12,0

Примечание. Значения p даны только для статистически значимых изменений ($p<0,05$) в сравнительных группах

В литературе практически нет данных, освещающих мутагенный эффект фосфина, в то время как по фтору и его производным есть достаточно много работ. Так, в опытах на растительных клетках показано увеличение количества митотических и мейотических хромосом (Mohamed, 1969), а у дрозофил установлено повышение частоты встречаемости рецессивных летальных мутаций при воздействии фтористым водородом (Gerdes, 1971). При длительной ингаляционной затравке фтористым водородом и криолитом у крыс обнаружено повышение числа клеток с абберациями хромосом. В условиях подобного эксперимента на мышах не выявлено каких-либо отклонений со стороны генеративных клеток (Ворошилин и др., 1973, 1975). Результаты исследований, проведенных на различных тест-системах от бактерий до культур клеток человека, свидетельствуют о том, что и фтористый натрий обладает определенной степенью мутагенной активности (Никифоров, 1982; Mohamed, Chandler, 1982). Замечена также высокая корреляционная зависимость между уровнем фтора в питьевой воде и случаями болезни Дауна (Burgstahler, 1975):

Характер питания имеет большое значение в обмене белков и нуклеиновых кислот, сохранении азотистого равновесия в условиях комбинированного влияния РНз и НР. При дефиците в рационе питания экспериментальных животных незаменимых аминокислот (лизина, метионина, треонина) и витаминов А, Е и С усиливается проявление токсических свойств этих газов, что выражается в значительном ингибировании интенсивности биосинтеза белка в органах и тканях, усилении экскреции азота с мочой и повышении резидуальных форм азота в моче и крови. Повреждающее воздействие фосфина и фтористого водорода на биосинтез ДНК и РНК также активизируется в условиях несбалансированного по белкам питания. Модифицирующее влияние несбалансированного питания на мутагенный эффект соединений фосфора и фтора проявляется существенным учащением хромосомных аббераций в клетках костного мозга в условиях длительной затравки исследуемыми газами. В этих условиях нарушения в хромосомах выражаются обменными перестройками и образованием парных фрагментов. В то же время дополнительное обогащение полноценного рациона питания витамина А, Е, С и В₁ в условиях комбинированной интоксикации соединениями фосфора и фтора сопровождается снижением неблагоприятного воздействия промышленных ядов на белковый и азотистый обмен, процессы синтеза и распада нуклеиновых кислот (Мамырбаев, 1988). Установлена принципиальная возможность снижения повреждающего действия фосфина и фтористого водорода на хромосомный аппарат клеток костного мозга путем алиментарного воздействия. В частности, выявлено, что величина данного эффекта значительно выше при кормлении крыс неполноценным рационом, чем в условиях сбалансированного питания (Тажибаев и др., 1985).

Оценка нами характера и структуры лечебно-профилактического питания рабочих фосфорных производств, а также фактического питания

выявило ряд особенностей и нарушений (Табл. 7). Полученные данные показали, что у обследуемых рабочих имеется дефицит ряда витаминов (Алдашев и др., 1985). Причиной подобного состояния можно считать неадекватное поступление этих витаминов с пищей, что подтверждается расчетными данными о фактическом питании обследуемых. В тоже время характер и степень обнаруженного дефицита витаминов и содержание их катаболитов в крови и моче указывают на возможное влияние профессионального фактора – характера труда, связанного с воздействием токсико-химических соединений и нервно-эмоциональным напряжением. Дополнительное обогащение рациона питания специализированным лечебно-профилактическим питанием способствовало улучшению витаминного статуса рабочих фосфорных производств.

Таблица 7. Обеспеченность витаминами рабочих цеха по производству желтого фосфора, получавших рекомендуемое и фактическое ЛПП.

Группа обследуемых	Витамин С в плазме, мг/100 мл	Витамин С в моче, мг/ч	Витамин А в сыворотке, мкг/100 мл	β-каротин в сыворотке, мкг/100 мл	Витамин Е в плазме, мг/100 мл	Витамин В ₂ в эритроцитах, мкг/100 мл	Витамин В ₂ в моче, мг/ч	Витамин РР в эритроцитах, мкг/мл	Н- метилнико- тинамид в моче, мкг/ч
Норма	0,5—1,2	0,7—1,4	35—40	20—200	0,8—1,6	12—20	14—30	9—11	400—500
1-я – рабочие цеха производства желтого фосфора <i>p</i>	0,73±0,03 <0,001	0,46±0,02 <0,001	33,1±2,1 <0,01	43,8±2,0 >0,05	0,76±0,03 <0,001	12,3±1,6 >0,5	22,3±1,7 >0,5	6,1±0,30 <0,001	440±28,2 >0,1
2-я – получавшие рекомендуемое ЛПП в условиях столовой завода <i>p</i>	0,79±0,02 <0,05	0,48±0,03 <0,001	43,1±4,0 >0,05	58,3±4,5 >0,5	0,87±0,05 <0,001	10,6±1,9 >0,5	22,0±1,9 >0,02	7,4±0,63 >0,2	518±30,6 >0,05
3-я – получавшие ЛПП (№ 4) в условиях столовой завода <i>p</i>	0,68±0,06 <0,01	0,47±0,03 <0,001	29,6±3,9 <0,01	44,6±5,2 >0,05	0,64±0,03 >0,001	11,0±2,0 >0,5	22,3±2,1 <0,1	6,5±0,70 <0,001	488±41,3 <0,05
4-я – получавшие скорректированное суточное питание с включением в его состав рекомендуемого ЛПП в условиях профилактория	1,44±0,21	0,73±0,03	53,6±4,6	63,44±6,7	1,12±0,02	11,2±1,3	26,4±2,0	8,44±0,30	519±30,0
5-я – получавшие суточное питание профилактория с включением в его состав ЛПП № 4 <i>p</i>	0,93±0,1 >0,05	0,48±0,02 <0,001	42,4±4,0 >0,1	57,4±5,4 >0,5	0,84±0,04 <0,001	10,4±1,6 >0,5	22,0±1,8 >0,1	7,0±0,4 <0,05	546±33,6 >0,05

Примечание. Норма – принятые в литературе показатели достаточной витаминной обеспеченности. Показатель статистической достоверности *p* по сравнению с 4-й группой.

Питание, являющееся регулятором течения самых разнообразных обменных процессов в организме, включая обмен нуклеиновых кислот, белка и азота, приводит в равновесие реакции синтеза и распада биомакромолекул, а также видоизменяет метаболизм предшественников синтеза нуклеиновых кислот — пуриновых и пиримидиновых оснований. Аминокислотный контроль при синтезе белка действует как на трансляцию, так и на транскрипцию (Мамырбаев, 1977; Мамырбаев и др., 1984; Quirin-Stricker, 1971; Anthony, Edozien, 1975; Conde, Franze-Fedinandez, 1980). Белковый компонент рациона играет исключительно важную роль в поддержании азотистого равновесия за счет влияния на синтез ферментов орнитинового цикла, дезаминирования и переаминирования аминокислот в печени. Значение витаминов А, Е, С и В₁ в регуляции белкового обмена также трудно переоценить, так как эти биологически активные вещества участвуют в биосинтезе биомакромолекул (Спиричев, 1966; Шарманов и др., 1982; Sodek et al., 1982).

Следовательно, желтый фосфор и его неорганические производные, фтор и фториды по-разному влияют на течение пластического обмена в органах и тканях, состояние ядерного материала клетки. В то же время характеру питания отводится важная роль в потенцировании или же снижении токсических эффектов исследуемых промышленных ядов. При этом не только протеины пищи и отдельные незаменимые, аминокислоты, но и микронутриентный состав (витамины, минеральные соли и микроэлементы) влияет на обмен белка в органах и тканях.

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

У рабочих ведущих профессий фосфорного завода найдены сдвиги в основных показателях липидного обмена. Так, в крови рабочих печного цеха, цеха триполифосфата натрия и реактивов фосфорных солей концентрации общих липидов, неэстерифицированных жирных кислот, эфиров холестерина выше, чем в контрольной группе. В то же время уровни холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов и фосфолипидов не претерпевали особенных изменений (Жубандыкова и др., 1986). У рабочих с подозрением на фосфорную интоксикацию Е. И. Корольчук и А. И. Гаврильчик (1988) отмечали увеличение в сыворотке крови холестерина и тенденцию к снижению фосфолипидов. В группе больных с хронической фосфорной интоксикацией легкой степени содержание общих липидов и холестерина в сыворотке крови увеличено, количество β -липопротеидов и фосфолипидов понижено. У больных средней степени тяжести обнаружено повышение содержания в сыворотке крови холестерина и общих липидов, уменьшение концентрации фосфолипидов и β -липопротеидов. Гиперхолестеринемия у больных с хронической фосфорной интоксикацией обнаружена и Я. Г. Параскевопулосом (1983).

Развитие жировой дистрофии печени при фосфорной интоксикации во многом связано с нарушением синтеза и секреции липопротеидов в главном эндоплазматическом ретикулуле печени (накопление холестерина и

триглицеридов в микросомах, разрушение эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи), со снижением активности липолитических ферментов (липопротеидлипазы, печеночной триглицеридлипазы) и лецитинхолестеринацилтрансферазной реакции (Стрелюхина, 1987; Орманов, Бердыходжин, 1988; Кулкыбаев, 1989).

Морфометрическое исследование нейтрального жира при хронической фосфорной интоксикации выявило не только накопление жировых гранул в гепатоцитах, но и увеличение их среднего диаметра и объема. Начиная с третьего месяца введения затравки желтым фосфором, количество гранул жира и их диаметр у экспериментальных животных возрастают в 3 раза. В этот период происходит «взрывное» увеличение жира в клетках. При этом объем жира в печени повышается в десятки раз по сравнению с исходными данными (Абдрахманова, 1985). Автором на основании полученных данных выделены три степени жировой дистрофии: первая — появление жировых гранул в клетках печени; вторая — количество гранул, диаметр и объем жира удваиваются; третья — число гранул жира и их диаметр утраиваются, а объем возрастает в 40 раз.

Под влиянием желтого фосфора возникают определенные нарушения липидного обмена и у экспериментальных животных, которым желтый фосфор вводился в течение четырех месяцев внутри-желудочно из расчета 0,3 мг/кг массы тела. Отмечено увеличение содержания общего холестерина за счет свободной и эфирсвязанной форм, повышение концентрации триглицеридов и свободных жирных кислот сыворотки крови. Одновременно выявлено наличие дополнительных фракций и усиление концентрации липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении доли липопротеидов высокой плотности (Кошкенбаев, 1989). Хроническая затравка животных желтым фосфором сопровождалась существенными качественными изменениями состава эфиров холестерина сыворотки крови крыс, которые выразились в повышении концентрации холестеринолеата и холестеринпальмитата (Нокина, 1987).

Таким образом, при уменьшении субстратной обеспеченности лецитинхолестеринацилтрансферазной реакции не исключается возможность образования некоторого количества эфиров холестерина в липопротеидах очень низкой и низкой плотности, чем можно объяснить увеличение общего пула состава эфиров холестерина. Кроме того, накопление эфиров холестерина в сыворотке крови связано, возможно, и с внутриклеточной эстерификацией холестерина, скорость течения которой зависит от активности ацил-А-холестеринацил-трансферазы. Ферментативная активность этого энзима регулируется содержанием свободного холестерина в мембране эндоплазматического ретикулума. В свою очередь, образовавшиеся эфиры холестерина гидролизуются специальной эстеразой, локализованной в основном в цитозоле печени. Этот фермент гораздо быстрее гидролизует эфиры холестерина, содержащие ненасыщенные жирные кислоты, а повышение концентрации эфиров холестерина с насыщенными жирными кислотами,

вероятно, связано с угнетением активности этого фермента под влиянием желтого фосфора. Нарушение окисления холестерина в желчные кислоты также лежит в основе увеличения данного стерина в сыворотке крови. Об этом свидетельствуют результаты исследований влияния соединений фосфора на процессы желчеобразования (Джумабаева, 1986), где было установлено значительное снижение концентрации желчных кислот в желчи.

По мнению С. У. Мухамеджановой (1989), не только желтый, но и красный фосфор заметно влияет на состояние липидного обмена. Внутривентрикулярное введение красного фосфора крысам в дозах 5000 и 10 000 мг/кг массы тела, как в острых, так и подострых опытах сопровождалось увеличением содержания в сыворотке крови холестерина и свободных жирных кислот. Особенности действия фосфина на липидный обмен проявляются в том, что при пониженном содержании холестерина в крови количество фосфолипидов в крови и печени во все сроки 4-месячного эксперимента возрастало (Козловский, 1990). Приведенные данные, несмотря на неоднозначность полученных результатов, свидетельствуют о том, что в основе механизмов токсического действия фосфора и его производных лежат сдвиги в липидном обмене.

Значение питания в снижении токсического действия желтого фосфора на состояние липидного обмена рассмотрено в ряде работ. Введение в организм животного желтого фосфора в сочетании с цистеином и сульфат-ионом не способствует нарастанию жировой дистрофии гепатоцитов печени, а наоборот, задерживает переход в третью степень жировой дистрофии и тем самым предохраняет от глубоких поражений клетки ткани. При этом введение сульфат-иона дает более положительные результаты по сравнению с действием на организм животных цистеина (Абдрахманова, 1985). Несбалансированное питание, связанное с потреблением пищи, дефицитной по незаменимым аминокислотам (лизину, метионину, триптофану) и витаминам А, Е, и С, обуславливает наличие более выраженных сдвигов со стороны основных показателей обмена липидов при фосфорной интоксикации: в крови нарастает холестерин и триглицериды (Кулкыбаев, 1987). В то же время на сбалансированном рационе эффект токсического действия желтого фосфора на эти показатели менее выражен. Указанная форма алиментарного дисбаланса приводит к качественному перераспределению состава эфиров холестерина: повышается концентрация холестеринлинолеата и холестеринпальмитата. Сочетанное воздействие на организм животных несбалансированного питания, а также подострой и хронической интоксикации желтым фосфором сопровождается накоплением в сыворотке крови холестеринлинолеата и холестеринпальмитата (Нокина, 1986).

Влияние характера питания на активность липолитических ферментов и липопротеидный состав сыворотки крови при фосфорной интоксикации показано

Б. Х. Кошкенбаевым (1988). Установлено, что использование диет с дефицитом отдельных эссенциальных ингредиентов снижает активность липопротеидлипазы и печеночной триглицеридлипазы. В то же время

хроническая затравка желтым фосфором на фоне несбалансированного питания значительно ингибирует влияние на липолитическую активность сыворотки крови и липопротеидный спектр. В этих условиях отмечено появление дополнительной фракции и накопление липопротеидов очень низкой и низкой плотности за счет снижения уровня липопротеидов высокой плотности. Дефицит незаменимых аминокислот и витаминов А, Е и С усугублял воздействие фосфорной интоксикации не только на образование и выделение холатов с желчью, но и на формирование ее липидного компонента. Так, в желчи отмечено снижение содержания фосфолипидов и повышение холестерина и свободных жирных кислот (Джумабаева, 1986).

Липидный обмен претерпевает определенные изменения и в условиях фтористой интоксикации. При обследовании крови рабочих, занятых в производстве алюминия, в ней обнаружены значительные изменения в содержании общих липидов и других компонентов, характеризующих метаболизм жирового обмена (Лифляндский и др., 1988). В крови животных, подвергшихся ингаляционному воздействию фтористого водорода, повысился уровень холестерина и триглицеридов (Rioufol et al., 1981). Введение гвинейским свинкам

течение 10 сут фторида натрия в дозе 25 мг/кг обусловило появление не только симптомов флюороза, но и склеротических изменений в аорте (Новосельцева и др., 1982). Острая и подострая интоксикация фторидом натрия сопровождалась нарушением метаболизма свободных жирных кислот и триглицеридов (Hohenegger et al, 1986). У получавших корм или предварительно голодавших животных однократное введение фторида натрия снижало концентрацию жирных кислот в плазме крови по сравнению с контролем, а при повторном введении она снижалась в еще большей степени. При повторном введении фторида натрия в печени увеличивался синтез жирных кислот и возрастало содержание триглицеридов.

Исследуя морских свинок, получавших корм с дефицитом аскорбиновой кислоты, J. S. Dousset с соавт. (1984) обнаружили увеличение количества холестерина в плазме крови с 0,81 до 1,26 ммоль/л. Ингаляционное воздействие в течение 4 дней фтористым водородом концентрацией 10 мг/м³ повысило содержание холестерина до 1,95 ммоль/л у морских свинок без дефицита витамина С и до 2,36 ммоль/л у свинок, страдающих недостаточностью аскорбиновой кислоты. Фтористый водород не изменил концентрацию цитохрома Р₄₅₀ в микросомальной фракции печени при расчете на вес микросомальных протеинов и не тормозил превращение холестерина в 7-оксихолестерин.

Длительная комбинированная затравка крыс фосфином (0,45 мг/м³ массы тела) и фтористым водородом (0,22 мг/м³) также приводила к значительным нарушениям обмена липидов, во многом зависящих от характера питания. На фоне полноценного рациона питания воздействие этими газами сопровождалось снижением в крови количества фосфолипидов и липопротеидов высокой плотности. Почти в два раза повысилось содержание

триглицеридов, эфиров холестерина, свободных жирных кислот. Если концентрация липопротеидов очень низкой плотности не менялась, то число липопротеидов низкой плотности возросло на 25%. Затравка фосфином и фтористым водородом на фоне комплексного дефицита незаменимых аминокислот и витаминов А, Е и С повысила содержание свободного холестерина на 208 %, триглицеридов — на 140 %. В то же время концентрация свободных жирных кислот и эфиров холестерина снизились в два раза. В спектре липопротеидов особых изменений не произошло, за исключением наметившейся тенденции к снижению уровней липопротеидов очень низкой и высокой плотности (Нокина, 1987).

Итак, желтый фосфор, фтор и их производные неорганической природы оказывают выраженное воздействие на метаболизм липидов в организме. Причем «страдают» практически все звенья липидного обмена, включая начальные этапы синтеза жирных кислот и дальнейших промежуточных превращений. Отдельным пищевым ингредиентам принадлежит не только важная роль в поддержании липидного гомеостаза, но и в реализации токсических эффектов исследуемых промышленных ядов. Следует особо выделить регулирующие свойства незаменимых факторов питания — эссенциальных аминокислот и витаминов.

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

В. Л. Филов (1963), характеризуя механизмы токсического действия желтого фосфора, указывает на нарушение углеводного обмена, связанного с исчезновением гликогена в печени, резким снижением уровня сахара в крови, увеличением количества молочной кислоты в крови и выделения ее с мочой. Снижение содержания гликогена в печени, возрастание молочной кислоты в крови и соответственно коэффициента лактат-пируват при фосфорной интоксикации было выявлено Р. М. Оспановым и Т. О. Орынбаевым (1982). Н. А. Стрелюхиной (1987) также установлено, что как острая, так и подострая затравка экспериментальных животных желтым фосфором сопровождается снижением уровня гликогена в печени и сердце, повышением активности фосфорилазы. Исчезновение гликогена из поврежденных клеток обусловлено нарушениями в сбалансированности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза.

Исследуя содержание молочной и пировиноградной кислот в крови рабочих печного цеха, цеха реактивов фосфорных солей и триполифосфата натрия, Л. А. Жубандыкова с соавт. (1986) выявили увеличение уровня этих метаболитов углеводного обмена. Аналогичную закономерность находит и М. П. Губар (1983), изучая уровень молочной и пировиноградной кислот у рабочих фосфорного завода, страдающих заболеваниями органов дыхания. У больных с хронической фосфорной интоксикацией разной степени тяжести по сравнению с контрольной группой обнаружено увеличение АТФ и суммарного количества адениловых нуклеотидов в 2 – 2,5 раза (Сабырбаева, Некрасова,

1984). Приведенные результаты свидетельствуют о том, что в генезе развития фосфорной интоксикации большое значение имеют нарушения углеводного обмена и окислительно-восстановительные реакции.

Под влиянием желтого фосфора в условиях подострого опыта угнетается активность НАД⁺ — зависимой изоцитратдегидрогеназы в печени и сердце и увеличивается активность фермента в головном мозге; снижается активность липоамиддегидрогеназы и дегидрогеназы восстановленного НАДФ в печени, сердце, почках. Происходит накопление пирувата в крови и цитрата в крови, сердце, печени и головном мозге (Некрасова и др., 1978). Установлено также влияние острой интоксикации желтым фосфором на активность фосфорилазы, глюкозо-6-фосфатазы и малатдегидрогеназы (Стрелюхина и др., 1978). Оценка состояния сукцинат оксидазной системы показала следующее: при остром отравлении крыс желтым фосфором активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в разных органах менялась в зависимости от сроков наблюдения; у кроликов активность этих ферментов во всех исследованных органах была снижена. При подостром отравлении желтым фосфором активность сукцинатдегидрогеназы в печени кроликов увеличивалась и понижалась в сердце; активность цитохромоксидазы была угнетена в печени, сердце и почках (Лукашев и др., 1978).

Общеизвестно, что суммарная скорость цикла Кребса лимитируется изоцитратдегидрогеназной реакцией, отрицательным модулятором которой является АТФ. В свою очередь, основным процессом, потребляющим продукты гидролиза АТФ, является дыхание, сопряженное с окислительным фосфорилированием. Подавление активности АТФ-азы в печени, сердце, почках, а также дегидрогеназы восстановленного НАДФ в существенной степени дополняет картину нарушения углеводного обмена при фосфорной интоксикации (Лукашев и др., 1978). Накопление АТФ в крови при фосфорной интоксикации может свидетельствовать о том, что нарушен процесс дефосфорилирования, который приводит к изменению уровня АДФ, являющегося отрицательным модулятором изоцитратдегидрогеназы (Ленинджер, 1977). Избыток АТФ может блокировать и реакции пентозного цикла. Активность фосфофруктокиназы, лимитирующей процесс гликолиза, ингибируется АТФ и цитратом (Dianzani, 1972).

Одним из ферментов, определяющих состояние и степень нарушения окислительно-восстановительных процессов в организме, является глутатион-трипептид, образованный глутаминовой кислотой и гликоколом. Концентрация глутатиона в крови — показатель интенсивности окислительно-восстановительных процессов, и чем больше восстановленного глутатиона, тем выше потенциал окисления клеток. Заметное снижение активности восстановительной формы глутатиона при повышении общего его содержания наблюдается при воздействии на организм желтого фосфора и его соединений (Сабырбаева, Белоскурская, 1978). У больных с хронической фосфорной интоксикацией отмечают наиболее выраженные изменения содержания глутатиона и его фракций, усугубляющиеся по мере нарастания тяжести

заболевания. Особенно высокий уровень общего глутатиона с низким содержанием его восстановленной и высоким окисленной формы зафиксирован в группе больных с хронической фосфорной интоксикацией средней тяжести. У лиц с подозрением на фосфорную интоксикацию выявлено изменение общего глутатиона в сторону увеличения по сравнению с группой основных профессий, а также с контрольной; при этом окисленная форма глутатиона при сравнении с контролем превысила его данные.

Изучение окислительного фосфорилирования и активности некоторых дыхательных ферментов митохондрий печени под влиянием желтого фосфора во многом прояснило механизм данного нарушения. При фосфорной интоксикации как острой, так и хронической отмечалось существенное изменение биоэнергетического состояния печени, характеризующееся снижением процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов, снижением активности полиферментных систем при острой фосфорной интоксикации. При хронической фосфорной интоксикации изменение ферментативной активности зависело от длительности воздействия повреждающего агента (Тулеев, 1984). Трансформация активности таких внутримитохондриальных полиферментных систем, как НАД⁺Н⁻, сукцинат- и цитохром с-оксидазы, указывала на возникновение повреждений в структуре мембран митохондрий печени под влиянием фосфора.

Под воздействием желтого фосфора меняется и изоферментный профиль лактатдегидрогеназы в сыворотке крови и гомогенате печени (Орынбаев, Корольчук, 1982). А. И. Дмитриев (1990) установил, что при хронической фосфорной интоксикации нарушаются процессы утилизации глюкозы в лимфоцитах: стимулируется активность лактатдегидрогеназы, участвующей в анаэробном гликолизе. В тоже время степень стимуляции лактатдегидрогеназы находится в обратной зависимости от активности одного из основных ферментов аэробного дыхания — сукцинатдегидрогеназы; угнетается активность фермента пентозо-фосфатного шунта — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Возрастание макроэргических полифосфатов на фоне нарушения окислительно-восстановительных процессов при фосфорной интоксикации объясняется тем, что уровень неорганического фосфата контролирует скорость гликолитического фосфорилирования, в результате чего происходит синтез АТФ в эритроцитах. Гликолиз в эритроцитах — это единственный процесс, в котором неорганический фосфат становится концевой группой АТФ вследствие последовательного разрушения углеродного скелета глюкозы, сопрядаемого рядом окислительно-восстановительных реакций. Неорганический фосфат — аллостерический регулятор фосфофруктокиназы. Активность гексокиназы и фосфоглицераткиназы, являющихся ферментами вторичного контроля гликолиза эритроцитов, а также зависит от уровня неорганического фосфата (Lowy, 1965; Kosow, Rose, 1968; Kasker, 1969; Horl, Haag, 1986).

Как было отмечено, при анализе крови у рабочих фосфорных производств обнаружены высокие концентрации молочной и пировиноградной

кислот. Характер нарушений углеводного обмена при интоксикации, желтым фосфором во многом проясняет механизм этих сдвигов. В то же время резкое увеличение пирувата в крови вызвано недостаточным снабжением организма витамином В₁, что было показано нами при изучении состояния фактического питания рабочих и служащих фосфорного производства (Алдашев и др., 1985). Пирофосфатный эфир тиамин, как известно, является простетической группой фермента декарбоксилазы, осуществляющей декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Пируват образуется в процессе распада углеводов (глюкозы и гликогена) в тканях, при распаде аминокислот (аланина, серина, цистеина и др) при окислении молочной кислоты. Затем он, подвергаясь окислительному декарбоксилированию, превращается в ацетилкоэнзим А, окисление которого в цикле трикарбоновых кислот обеспечивает синтез АТФ. Поскольку этап окислительного декарбоксилирования пирувата нарушен, энергообеспечение клеток и процессы тканевого дыхания в еще большей степени усугубляются. Более того, повышенные концентрации пировиноградной кислоты в организме и, в частности, центральной нервной системе, приводят к появлению соответствующей неврологической симптоматики (Бердыходжин, 1985).

Оптимизация структуры лечебно-профилактического питания с дополнительным включением в его состав кристаллического тиамин способствует увеличению активности дегидрогеназы пировиноградной кислоты. Рациональный подбор пищевых ингредиентов позволил осуществить нутриентный контроль процессов аэробного окисления углеводов и тем самым нормализовать у рабочих фосфорного производства основные показатели углеводного обмена (Мамырбаев, 1987). Таким образом, для нормализации углеводного обмена большое значение имеет сбалансированность питания обогащение его необходимыми компонентами, несущими антитоксические свойства и регулирующими нарушенный углеводный обмен при фосфорной интоксикации.

Наряду с тиамин важным место в рекомендуемом рационе отводится таким витаминам, как ретинол, токоферол и аскорбиновая кислота, играющим определенную роль в снижении токсического действия на организм желтого фосфора и его соединений. Значение ретинола в регуляции углеводного обмена состоит в том, что при его дефиците у животных наблюдалось нарушение биосинтеза глюкозы на стадии между триозой и гексозой. Это нарушение носило вторичный характер и зависело от сопутствующих А-авитаминозу нарушений биосинтеза кортикостероидных гормонов, регулирующих гликогенез (Johnson, Wolf, 1960). Установлено также, что ретинол участвует в реакции переноса маннозы от ГДФ-маннозы к гликопротеиду, синтезируемому в слизистой оболочке кишечника, и стимулирует включение ¹⁴С-глюкозамина в фукозосодержащий гликопротеид из слизистой тонкой кишки. В связи с этим предполагается, что витамин А участвует в переносе моно- и полисахаридов, необходимых для биосинтеза гликопротеидов (De Luca, Wolf, 1970). Поскольку токоферол воздействует на ферменты и коферменты, содержащие

сульфгидрильные группы, а также непосредственно участвует в цепи переноса электронов и влияет на синтез коэнзима О, то можно предполагать и о его воздействии на углеводный обмен.

Особое внимание заслуживает аскорбиновая кислота. Так, при дефиците витамина С отсутствуют закономерные изменения концентрации сахара крови, но имеются другие признаки, подтверждающие нарушение углеводного обмена. Отчетливо выражено ослабление гликогенной функции печени и активности некоторых ферментов, катализирующих реакции гликолиза: гексокиназы, фосфогексоизомеразы и фосфоглюкомутазы (Ganguli, Benerjee, 1961). Снижено сгорание углеводов и в цикле Кребса, свидетельством чего является выведение с мочой кетонных тел и лимонной кислоты. Показано, что аскорбиновая кислота стимулирует окисление глюкозы в эритроцитах до CO_2 через пентозофосфатный цикл (Szeinberg, Marks, 1961; Carsn, Tarlov, 1962). Утилизация глюкозы эритроцитами также зависит от обеспеченности организма витамином С, при его дефиците понижена активность альдолазы в эритроцитах. Известно, что лимитирующим фактором дегидрогеназных реакций гликолиза и пентозного цикла окисления углеводов является наличие в тканях, окисленных форм НАД и НАДФ, в образовании которых участвует аскорбиновая кислота. С этим, очевидно, связано благоприятное действие аскорбиновой кислоты на многие анаболические процессы, требующие затрат энергии, в том числе и обмен углеводов.

Следовательно, отдельные пищевые ингредиенты могут непосредственно влиять на течение обменных реакций углеводного обмена. При этом состояние других метаболических путей имеет также немаловажное значение в поддержании необходимого равновесия в образовании и сгорании углеводов. Тем самым подчеркивается исключительно важное значение путриционного статуса в регуляции углеводного обмена в условиях фосфорной интоксикации.

Изучение углеводного обмена, определяющего основной энергетический гомеостаз организма, выявило ряд особенностей фтористой интоксикации. При обследовании рабочих электролизных цехов алюминиевого завода Guminska, Sterkowicz (1975) обнаружили уменьшение концентрации глюкозы и увеличение уровня лактата. Отмечено повышение активности энлазы, пируваткиназы и лактатдегидрогеназы. В эритроцитах возрастала активность энлазы, пируваткиназы и АТФ-азы, снижалось содержание АТФ. По мнению Szymanska с соавт. (1974, 1978), соединения фтора являются диабетогенным фактором. Этот вывод сделан им по результатам обследований рабочих, имеющих профессиональный контакт с соединениями фтора. При этом в основе нарушений в углеводном обмене лежит повышение активности фосфогексоизомеразы.

В ряде работ, касающихся изучения метаболизма глюкозы при интоксикации фтором, были получены интересные данные. Так, фторид натрия незначительно угнетает процесс образования $^{14}\text{CO}_2$ из глюкозы, но до 88% уменьшает скорость синтеза гормона поджелудочной железы — инсулина

(Lin et al., 1976). Об ингибировании синтеза инсулина и стимуляции образования адреналина под влиянием фторидов свидетельствуют и данные McGown с соавт. (1976). При этом в крови найдено высокое содержание глюкозы, а количество гликогена в печени и скелетных мышцах уменьшалось. Под действием фторидов происходит не только подавление биогенеза инсулина, но и снижение возможности воздействия гормона на клетки (Garett, 1981). При инкубации суспензии эпителиальных клеток тонкого кишечника крыс в присутствии ^{14}C — Д-глюкозы обнаружено, что добавление в среду фтористого натрия вызывало зависимое от концентрации торможение ее захвата (Shayio, Kidwaio, 1986). Добавление фтор-иона в концентрации 2—8 мм тормозило образование CO_2 из ^{14}C — Д-глюкозы на 40—60%. Дальнейшее повышение содержания фтор-иона до 20—40 мм не вызывало дополнительного торможения образования CO_2 . Авторы предполагают, что торможение поступления глюкозы в эпителиальные клетки играет значительную роль в патогенезе отравлений фторидами.

Фторид натрия и натриевая соль метафторфосфатной кислоты стимулировали распад эндогенного гликогена, образование глюкозы, а также синтез глюкозы из лактата и диоксиацетона в той же степени, что и глюкагон (Shahed et al., 1979). В печеночных клетках возрастало содержание глюкозо-6-фосфата, фруктозо-6-фосфата, 3-фосфоглицерата, фосфоенолпирувата, а концентрация лактата снижалась. Подавление активности фосфоглицеромутазы, енолазы, пируваткиназы и фосфофруктокиназы при интоксикаций фторидами свидетельствует о торможении процесса глюконеогенеза. Это положение подтверждается работами Y. Suketa с соавт. (1985), показавшими изменение метаболизма глюкозы при интоксикации фторидами и регуляции углеводного обмена субстратными и гормональными факторами. Стимулируемая фтором глюкозо-6-фосфатдегидрогеназная активность, способствующая превращению глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат, свидетельствует об интенсификации окислительных процессов фосфоглюконатного пути (Smith et al., 1976; Suketa et al., 1982).

Обогащенные пектинами и волокнами диеты могут рассматриваться как возможный путь коррекции гипергликемии и гиперлипидемии, развивающихся при интоксикации фтором (Mancini et al., 1983). Такие диеты улучшают обмен глюкозы, определяемый, с одной стороны, скоростью продукции глюкозы путем гликогенолиза и глюконеогенеза, а с другой — скоростью утилизации глюкозы в периферических тканях. Минеральный компонент рациона также влияет на течение фтористой интоксикации. Так, биодоступность фтора зависит от содержания хлоридов в пище (Cerklewski et al., 1986), а гипергликемическая реакция, развившаяся при фтористой интоксикации, быстрее приходит к норме на рационах с достаточным содержанием кальция (Tsuchida, Yanagisawa, 1985).

Политропность действия желтого фосфора, фтора и их неорганических производных играет существенную роль в механизмах нарушения углеводного обмена. Это объясняется тем, что интенсивность главных метаболических путей глюкозы зависит от структурно-функциональных особенностей

отдельных тканей. В скелетных мышцах, легких, сердце и нейронах головного мозга преобладает гликолиз с последующим окислением пирувата в цикле Кребса, причем пентозофосфатный путь в скелетных мышцах отсутствует, а в легких, нейронах и сердце он выражен незначительно. Напротив, в печени, жировой ткани, костном мозге, лимфоидной ткани, тонкой кишке, аорте, нейроглии и во всех эндокринных железах пентозофосфатный путь весьма активен наряду с гликолизом и циклом Кребса, что связано с высокой продукцией восстановительных эквивалентов и пентоз, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, белков и липидов в этих тканях. Представляется важным, на наш взгляд, проводить исследование антитоксических эффектов отдельных нутриентов при интоксикации фосфором и фтором с учетом универсальных свойств факторов питания в регуляции клеточного и тканевого метаболизма.

Фактор питания, оказывая существенное влияние на обменные процессы в организме, формирует соответствующий метаболический фон, который регулирует не только биотрансформацию фосфора и фтора, но и оказывает существенное влияние на проявление токсических свойств этих химических веществ. Витаминный статус организма, как состояние изолированного, так и комбинированного гиповитаминозов играют исключительно важную роль в сохранении антиоксидантного статуса и защите от «химического стресса» (Коденцова и др., 2013). Поливитаминная недостаточность оказывает существенное влияние на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков, показавшие, что непродолжительный, но и глубокий полигиповитаминоз у крыс приводит к снижению активности и (или) экспрессии генов отдельных ферментов метаболизма ксенобиотиков, играющих важную роль в процессах детоксикации, метаболизма чужеродных соединений и антиоксидантной защиты (Кравченко и др., 2012). Глубокая форма полигиповитаминоза у крыс, в отличие от умеренных, сопровождалась снижением активности МРОД (CYP1A2) 4-нитрофенолгидроксилазы (CYP2E1), гемоксигеназы-1 и хинонредуктазы. При этом снижение активности МРОД (78% от контрольного уровня) коррелировало с подавлением экспрессии мРНК CYP1A2 (62% от контроля), но не зависело от изменения экспрессии гена AhR (96% от контроля). Обращает на себя внимание снижение экспрессии CYP3A1 (79% от контроля), хотя не обнаружено изменений его 6 β -ТГ-активности. Важно отметить, что CYP3A4 (гомолог CYP3A1 у крыс) и CYP1A2 входят в число основных цитохромов P450, осуществляющих метаболизм чужеродных веществ, изменение их активности может приводить к изменению фармакокинетики и конечного эффекта ксенобиотиков. В последующих экспериментах было подтверждено, что дефицит витаминов приводит к существенным изменениям активности и индуцибельности цитохромов P450 семейства CYP1A и 3A, играющих ключевую роль в процессах детоксикации и метаболизма ксенобиотиков (Трусов и др., 2014).

В настоящее время можно считать доказанным, что одна из важных функций липидов – их участие в регуляции рецепторопосредованных

сигнальных путей и экспрессии генов в различных тканях. Идентифицированы регулируемые жирными кислотами и их метаболитами транскрипционные факторы, такие как PPAR (рецептор активации пролиферации пероксисом) и HNF 4 α (гепатоцитарный ядерный рецептор 4 α), являющиеся основными регуляторами энергетического гомеостаза и метаболизма липидов. Проведенными исследованиями показана прямая зависимость между активностью ферментов метаболизма ксенобиотиков печени крыс и количеством жира в их рационе (Кравченко и др., 2012). Авторы приходят к выводу, что пищевой жир способен влиять на активность этих ферментов как за счет изменения состава и свойств мембран и увеличения доступа субстратов, так и за счет активации транскрипционных факторов PPAR и HNF 4 α , участвующих в регуляции экспрессии ферментов метаболизма ксенобиотиков. Подобное модулирующее действие жира на активность этих ферментов может существенно влиять на проявление токсичности чужеродных соединений и их распределение в организме. Активность пищеварительных протеиназ (пепсина, трипсина, химотрипсина) во многом определяется количественным и качественным составом растительных масел в диете (Есауленко и др., 2013).

Итак, внутрициональный статус и отдельные компоненты питания играют значительную роль в формировании метаболического фона за счет модификации ферментных констелляций организма. При этом, как макро-, так и микронутриенты играют определяющую роль в реализации токсических эффектов химических веществ, включая фосфор, фтор и их неорганические производные.

МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН И МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ФОСФОРА И ФТОРА НА ФОНЕ РАЗНОХАРАКТЕРНОГО ПИТАНИЯ

ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

Как известно, содержание неорганического кальция и фосфора в крови зависит от многих причин: от поступления этих минералов организм, интенсивности метаболических процессов, кислотно-щелочного баланса, содержания в крови электролитов и выведения их из организма, состояния гормональной регуляции. Влияние желтого фосфора на обмен кальция и фосфора почти не исследовано. Определение содержания неорганического фосфора в крови у групп рабочих, занятых в производстве фосфора, и с хронической фосфорной интоксикацией, показало, что у лиц, имеющих постоянный контакт с фосфором и его соединениями, прослеживается тенденция к повышению его содержания в крови (Тихонов и др. 1979). Было обследовано 97 рабочих фосфорного завода и 20 жителей того же города, не связанных с производством фосфора и 12 больных с хронической фосфорной интоксикацией. Установлено что содержание неорганического фосфора в крови у лиц, не контактирующих с фосфором, составило $3,46 \pm 0,81$ мг%; у рабочих со стажем от 5 до 10 лет — $5,14 \pm 0,88$; свыше 10 лет — $5,54 \pm 1,08$ и у лиц с хронической фосфорной интоксикацией — $5,4 \pm 1,6$ мг%.

Л. А. Жубандыковой с соавт. (1986) выявлена стойкая тенденция к снижению содержанию кальция в сыворотке крови у рабочих фосфорного производства, хотя уровень его колебался в пределах физиологических норм. Причем склонность к гипокальциемии наблюдалась у рабочих со стажем от 5 до 10 лет, а свыше 10 лет отмечались противоположные изменения в сторону повышения данного минерального компонента в сыворотке крови. Аналогичные результаты получены при исследовании суточной уринарной экскреции кальция. Прослеживается довольно четкая тенденция к возрастанию количества фосфора как в сыворотке крови, так и в моче, причем по мере увеличения стажа работы эти изменения усугублялись. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови у обследуемых незначительно отличалась от контрольных данных, однако у рабочих печных цехов она была снижена на 18%.

Избыточное потребление неорганического фосфора ведет к развитию гипокальциемии, гиперфосфатемии, остеопороза и кальциноза почек и аорты у интактных животных и человека (Блажеевич и др., 1974, 1978; Krook et al., 1963). Основываясь на данных количественной микрорентгенографии, R. S.

Goldsmith с соавт. (1976) обнаружили, что добавки фосфата приводят к увеличению поверхности костной резорбции и к уменьшению костеобразующих по верхностей. Мета-, поли- и пирофосфат натрия смешивали в соотношении 7:1,5:1,5 и готовили 0; 0,5; 1 и 5% смеси с пищей. Мышей начинали кормить в возрасте 28 дней и продолжали в течение 450 и 680 дней. В плазме крови повышался уровень фосфора, в моче — фосфора, натрия и железа. Содержание хлора и кальция в моче значительно снижалось в сравнении с контролем. Причем снижение потерь кальция с мочой при избыточном поступлении фосфата происходит независимо от функционирования паращитовидных желез (Omoto et al., 1988).

Установлено также, что поступление высоких концентраций фосфата в организм здорового человека приводит к увеличению содержания неорганического фосфора в сыворотке крови и снижению кальция, сопровождающемуся, в свою очередь, возрастанием концентрации иммунореактивного паратгормона и 1,25-диоксивитамина Д в сыворотке крови (Austin, Heath, 1981). Повышение концентрации активного метаболита витамина Д обусловлено усилением его синтеза вследствие активации секреции паратгормона в условиях гипокальциемии. Известно, что клетки околощитовидных желез очень чувствительны к изменениям концентрации кальция в крови. Путем стимуляции метаболической активности остеокластов и остецитов паратгормон активизирует мобилизацию минеральных компонентов из костной ткани, в результате чего происходит ее рассасывание.

Избыточное поступление фосфора с продуктами питания, его соотношение с кальцием и другими минеральными компонентами пищи — главные причины, нарушающие фосфорно-кальцевый обмен и метаболизм костной ткани. Так, содержание животных на рационе с соотношением кальция к фосфору, равным 1:3, приводило к выраженной гипокальциемии и гиперфосфатемии (Коциан, 1974). Нарушения минерального обмена при избыточном потреблении фосфора, по мнению некоторых ученых, связаны с торможением образования в почках активного метаболита витамина Д—1,25-диоксихолекальциферола, контролирующего всасывание кальция в тонком кишечнике (Tanaka, De Luca, 1973; De Luca, 1976;

Engstrom et al., 1985), Нарушения могут быть обусловлены непосредственным тормозящим действием избытка фосфора на всасывание кальция в кишечнике (Fournier, Dupnis, 1975), а также связыванием его с избытком фосфора с образованием при этом плохо растворимых, невсасывающихся солей (Блажеевич и др., 1978).

При этом большинство исследователей считают, что, несмотря на выраженные изменения концентрации кальция и фосфора в крови, способность тонкого кишечника к активному транспорту кальция как у животных, так и у человека при нарушении соотношения Са:Р в сторону избытка фосфора в рационе питания оставалась нормальной, а в некоторых случаях даже была повышенной (Блажеевич и др., 1978; Lemel, Linkswiler, 1981). Эти данные не

согласуются с предположением о том, что нарушение образования 1,25-дигидроксиолекальциферола и торможение зависящей от него системы активного транспорта кальция в кишечнике — причины нарушения всасывания кальция и последующей гипокальциемии при избыточном поступлении фосфора в организм.

В регуляция образования 1,25-дигидроксиолекальциферола существенная роль наряду с концентрацией фосфора отводится содержанию кальция и паратгормона в крови. При этом как гипокальциемия, так и связанное с ней увеличение экскреции паратгормона стимулирует синтез 1,25-дигидроксивитамина Д в почках (Issa et al., 1981). Поэтому у животных, находящихся на рационе с соотношением кальция к фосфору, равным 1:3, стимулирующий эффект гипокальциемии и гиперпаратиреоза на синтез 1,25-дигидроксивитамина Д компенсирует противоположный эффект избыточного поступления фосфора и активность зависящей от него системы всасывания кальция в кишечнике, которая не снижается, а на начальном этапе даже возрастает (Белаковский и др., 1982). Аналогичное увеличение мощности систем, обеспечивающих всасывание кальция в тонком кишечнике, наблюдается при переводе животных на рацион с низким содержанием кальция (Morrised et al., 1971) и рассматривается как механизм адаптации к низкому поступлению данного минерала с пищей.

Нарушения минерального обмена при избыточном поступлении фосфора с продуктами у взрослых животных выражены в меньшей степени, чем у молодых. Это объясняется тем, что меньшая чувствительность взрослых животных к неблагоприятному действию избытка фосфора в пище может быть обусловлена более высокой мощностью выделительной системы почек (Блажеевич и др., 1978). Установлено, что экскреция фосфора с мочой у взрослых крыс, получающих избыток этого элемента, возрастает больше, чем у молодых. Более того, избыток фосфора в пище приводит к увеличению реабсорбции кальция в почках, уменьшая его экскрецию с мочой (Hegsted et al., 1981; Zemel, Lingswiler, 1981), поэтому естественно предположить, что у взрослых животных этот эффект будет выражен в большей степени, чем у молодых.

Интересные результаты получены при воздействии избытка фосфора в питании на обезьян *Cebus Albifrons* при соотношении кальция к фосфору, равном 1:4. Авторы не выявили изменений концентрации кальция и фосфора в крови, а также активности щелочной фосфатазы в течение семилетнего периода наблюдений. Кроме того, они не обнаружили деструктивных процессов в костной ткани, связанных с остеопорозом (Anderson et al., 1977). Эти изменения противоречат результатам исследований на крысах, собаках, лошадях, рацион питания которых содержал повышенное количество фосфора. У этих животных остеопороз развился в течение 1—6 месяцев. По мнению исследователей, необходим дифференцированный подход для интерпретации данных, полученных в разных опытах.

Известно, что воздействие на организм различных промышленных ядов, в том числе соединений фосфора и фтора, сопряженное с интенсивной мышечной деятельностью в процессе производства, увеличивает потребность организма в белках, витаминах и микроэлементах. Это положение связано с уникальной ролью названных пищевых веществ в биосинтезе большинства ферментов, участвующих в синтетических и метаболических процессах в организме, включая и минеральный обмен. В этих условиях повышается потребность в нутриентах, обладающих детоксицирующей способностью при воздействии соединениями фосфора и фтора. Нами показано, что наиболее оптимальным рационом в условиях фосфорного производства является рацион, сбалансированный по основным макро- и микронутриентам и обогащенный витаминами А, Е, С и В₁ (Мамырбаев, 1988). Увеличение квоты грубоволокнистых пищевых компонентов и солей кальция понижает всасывание фосфора и фтора стенкой кишечника. Об этом свидетельствует снижение их концентрации в крови и уменьшение экскреции с мочой и слюной. Образование нерастворимых и трудно усвояемых солей CaF_2 и $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, а также пектатов и пектинатов препятствует всасыванию данных минералов в желудочно-кишечном тракте.

Так, у рабочих, получавших рекомендуемый рацион, концентрация кальция в сыворотке крови была на 10,2% выше, а содержание неорганического фосфата на 18% ниже по сравнению с соответствующими показателями у группы обследуемых, находившихся на фактическом питании. В благоприятную сторону изменилось и соотношение кальция к фосфору, а уринарная экскреция фосфора и фтора была повышена. Как известно, на обмен неорганического фосфора влияет и процесс его реабсорбции в кишечнике. В желчи помимо кальция содержится значительное количества фосфора, концентрация которого в верхних отделах тонкой кишки, куда изливается желчь, особенно высока и превышает его содержание в пище. В этой связи при избытке кальция в просвете кишечника, обусловленном его повышенным поступлением с пищей и питьевой водой, эндогенный фосфор, выделившийся с желчью в кишечник, осаждается в виде плохо растворимого трехзамещенного фосфата кальция и выводится из организма с калом.

В физиологических условиях содержание кальция и фосфора в плазме крови поддерживается на довольно постоянном уровне за счет взаимодействия витамина Д, паратгормона и тиреокальцитонина. Тем не менее, несмотря на столь высокоспецифические механизмы регуляции баланса этих минералов в организме, питание, несбалансированное по содержанию животного белка и жиров, витаминов и минеральных солей, способно неблагоприятно изменять фосфорно-кальциевый обмен. Т. Ш. Шарманов с соавт. (1976) и Ш. С. Тажибаев с соавт. (1976) показали, что белковая недостаточность и дефицит отдельных незаменимых аминокислот играют большую роль в нарушении всасывания кальция и фосфора в кишечнике, а также в минерализации костной ткани. Для получения достаточно полной информации об изменениях фосфорно-кальциевого обмена с учетом различных уровней регуляции

наиболее информативны балансовые исследования. Все моделированные формы алиментарного дисбаланса приводили к снижению положительного баланса кальция и фосфора, однако величина сдвигов и механизмы их развития оказались разными в зависимости от того или иного алиментарного дефицита (Тажибаев, Мамырбаев, 1982). Изменения в балансе кальция и фосфора при недостаточности витамина А, В₁, В₂, В₆ в отдельности оказались незначительными, при этом они развивались лишь к концу эксперимента и были обусловлены преимущественно уменьшением поедаемости корма. Поливитаминная недостаточность и изолированная форма гиповитаминоза Д приводила к заметным изменениям баланса кальция и фосфора, которые выявлялись в более ранние сроки и усугублялись к 30-му дню исследования вследствие повышенного выведения этих минералов с мочей и калом.

Механизмы подобного влияния отдельных гиповитаминозов, белковой недостаточности, их комбинированных форм довольно сложны, так как концентрация кальция и фосфора в крови и других биосредах организма является одной из наиболее тщательно поддерживаемых констант. Интересно, что не только дефициты кальциферолов, но и недостаточность белков и отдельных незаменимых аминокислот снижает содержание кальцийсвязывающего белка в слизистой тонкого кишечника, меняет структурно-функциональные свойства мембран щеточной каймы тонкой кишки (Тажибаев, Мамырбаев, 1983). Исходя из этого можно считать, что возникающие при дисбалансных рационах питания нарушения образования и функционирования белковых компонентов системы активного транспорта кальция в кишечнике, изменение жирно-кислотного и фосфолипидного спектра мембран эпителиоцитов, а также угнетение активности ферментов, локализованных в мембранах микроворсинок, нарушают процесс кишечного всасывания минералов.

Анализ полученных данных показывает, что именно величина кишечного всасывания, а не величина почечного выделения определяет уровень кальция в крови, так как с мочой выводится сравнительно небольшое количество этого катиона, а пищеварительный тракт играет основную роль в экскреции эндогенного кальция из организма. В происхождении гипофосфатемии, наблюдавшейся при изученных видах алиментарной недостаточности, определенное значение отводится также снижению всасывания этого минерала в кишечнике.

При алиментарных дефицитах, в частности кальциферолов, развивается «функциональный гипопаратиреоз» (De Luca, 1967), т. е. такое состояние, когда паратгормон не способен стимулировать костную резорбцию или оказывает на данный процесс лишь незначительное влияние. Развитие подобного состояния приводит к тому, что полной нормализации уровня кальция в крови не наблюдается. Другая причина неспособности околотитовидных желез повысить концентрацию кальция крови до нормального или приближенного к норме уровня при витаминной недостаточности и дефиците белка связана с низкой минерализацией костной ткани (Ергалиева, 1981), поскольку количество

кальция, освобождаемое при резорбции кости, значительно меньше, чем в норме, и недостаточно для поддержания уровня сывороточного кальция в физиологических пределах. С другой стороны, секретлируемый паратгормон приводит к усиленной потере фосфора с мочой, так как этот гормон обладает выраженным фосфатурическим свойством, проявляющимся и при отсутствии витамина Д (Керпель-Фрониус, 1977). В этой связи фосфатурический и гипофосфатемический эффекты паратгормона при гиповитаминозе Д и других видах витаминной и белковой недостаточности, вероятно, становятся преобладающими, хотя под влиянием данного гормона фосфор также может быть мобилизован из костей наряду с кальцием.

Следовательно, желтый фосфор и неорганические фосфаты при воздействии на организм приводят к определенным изменениям в обмене кальция и фосфора, глубина и динамика которых во многом определяются характером питания. Снижение баланса кальция и фосфора при самых разнообразных алиментарных нарушениях в значительной мере обусловлено уменьшением их всасывания в тонкой кишке. Однако причины снижения баланса этих минералов могут быть гораздо более сложными и многообразными. Существенная роль в этом отводится повышенной экскреции кальция и фосфора из организма вследствие сниженной усвояемости поступивших с пищей и эндогенно реутилизируемых минералов. Немаловажное значение могут иметь изменения степени минерализации костной ткани, а также нарушения межгормональных взаимоотношений.

Указанные механизмы нарушения баланса кальция и фосфора характерны и для комбинированного воздействия фосфином и фтористым водородом. Длительное влияние исследуемых газов сопровождалось снижением баланса кальция на 46 % за счет снижения его усвояемости (на 36,5%) и ретенции (на 37%) по отношению к контролю. Баланс фосфора снижался на 33%, что обусловлено понижением его потребления и уменьшением ретенции на 22% (Жубандыкова, 1986). Скармливание животным неполноценной диеты усугубляло выявленные нарушения минерального обмена в условиях длительного воздействия токсико-химических факторов. В условиях рациона, обогащенного витаминами и пектинами, выраженных изменений в балансе, ретенции и усвояемости данных минералов не наблюдалось.

Обмен кальция и фосфора находится в тесной зависимости и от воздействия фтора. У детей с флюорозом отмечалось снижение в крови содержания органического фосфора и увеличение неорганического (Андреева, 1959). Количество кальция в крови и активность щелочной фосфатазы были в норме. В то же время в сыворотке крови людей, подвергавшихся воздействию фтора, значительно, увеличивалось содержание кальция, тогда как уровень магния не отличался от нормы (Hlynczak et al., 1980). Larsen с соавт. (1978, 1981) обнаружили, что при поступлении в организм человека значительных количеств фторида натрия в крови уменьшается содержание кальция пропорционально увеличению в ней концентрации фтора. Одновременно в

сыворотке крови снижается уровень фосфора и возрастает содержание паратиреоидного гормона.

Н. М. Любашевским с соавт. (1986) найдены выраженные изменения в минеральном обмене при фтористой интоксикации, носящие в ряде случаев остеотропный и неостеотропный характер. Первичным звеном в развитии нарушения минерального обмена является поражение остеогенного клеточного аппарата, преимущественно связанного с обменом кальция и фосфора. Сдвиги в функциональном состоянии эндокринной системы и обмене неостеотропных элементов носят вторичный характер. Многочисленные исследования подтверждают участие ионов кальция и фосфора в патологическом процессе при фтористой интоксикации. Так, J. H. Pita с соавт. (1974) показали, что длительное поступление в организм животных повышенных количеств соединений фтора приводит к снижению в крови уровня кальция, натрия, калия и активности щелочной фосфатазы. В эритроцитах этих животных уменьшалось отношение калия к натрию. Снижалось содержание калия в мышцах. Усиленное выведение неорганического фосфора, кальция, натрия, магния и калия с мочой при интоксикации фторидом натрия выявили Y. Suketa с соавт. (1976). Кроме того, работами этих исследователей было показано снижение активности зависимых от этих катионов транспортных мембраносвязанных АТФ-аз, кислой и щелочной фосфатаз.

Введение внутрь фторсодержащих растворов меняет интенсивность и направленность в энтероцитах трансмембранных потоков ионов натрия и хлора и сопровождается потерей ионов кальция, а также интенсификацией реакции дефосфорилирования (Григоренко, 1987). Наиболее вероятной причиной таких изменений является увеличение внутриклеточной концентрации кальция. При введении в кишечник растворов хлористого калия в присутствии ионов фтора снижается всасывание калия и усиливается противоток натрия. Хроническое отравление фтором характеризуется снижением скорости всасывания натрия, калия, кальция в тонком кишечнике, уменьшением содержания кальция и магния в крови и костной ткани при одновременном увеличении концентрации натрия и калия в костях и зубах. Снижение концентрации кальция в плазме крови крыс и кроликов, находившихся на рационах с дополнительным введением фтористого натрия, подтверждено данными Р. Л. Monsour с соавт. (1985).

В. С. Shah, С. Belonie (1985) установили влияние содержания кальция фосфора и фтора в рационе на метаболизм кальция и определили уровень этих элементов в костях и мягких тканях грызунов. При изучении метаболизма кальция у крыс, получавших в течение 6—7 недель рационы, содержащие 1,3% кальция и 0,6—1,2% фосфора, обнаружено, что у взрослых крыс отрицательное влияние высокого уровня потребления фосфора на общий баланс кальция и задержку ^{45}Ca в бедренной кости более выражено, чем у молодых. Концентрация фтора в рационах крыс-отъемышей с 0,2 до 200 мг/кг не вызвала значительных изменений во всасывании и экскреции кальция, а также в содержании и обмене этого минерала в костной ткани, хотя при этом

повысилось содержание кальция в почках на 40%. В двухгодичном эксперименте на мышах снижение уровня кальция в рационе с 0,8 до 0,2% при постоянном уровне фосфора в рационе (0,4%) независимо от добавок фтора приводило к уменьшению общего содержания кальция в бедренной кости.

Под влиянием фтора содержание кальция и фосфора в тканях значительно изменилось. После введения крысам фтористого натрия в дозе 35 мг/кг на протяжении 24 ч количество кальция в печени оставалось на прежнем уровне, а в почках оно непрерывно возрастало, достигнув 45 мкмоль/г. Повышение содержания в почках кальция можно предотвратить, если предварительно удалить щитовидную и паращитовидную железы (Suceta et al., 1985). Фтористый натрий в дозах 10 или 20 мг/кг при внутреннем введении способствовал дозозависимому снижению концентрации кальция у мышей (Machouy, 1987). При совместном введении синтетического кальцитонина и фторида натрия уменьшение концентрации кальция в крови было более выраженным и длительным, чем при их раздельном поступлении. Введение кальцитонина вне зависимости от дозы снижало уровень неорганического фосфора, который был наименьшим спустя 90 мин после введения. После добавок фтористого натрия наблюдали быстрое повышение концентрации фосфора в крови, которое при совместном введении фторида натрия и кальцитонина менее выражено.

Как видно из вышеприведенных результатов, нарушения фосфорно-кальциевого обмена играют важную роль в механизмах токсического действия фторидов. Однако фтористая интоксикация сопровождается сдвигами и в обмене других минеральных солей и микроэлементов. По данным А. J. Hlynzak с соавт. (1980), в сыворотке крови людей, подвергавшихся воздействию фтора, уровень меди и железа значительно возрастает. Изменения метаболизма меди и железа выявлены у мышей с экспериментальным флюорозом (Singh, Kanvar, 1983). При введении мышам фтора (10—200 мкг/л) в мягких тканях (печени, почках) содержание марганца снижается, а в костях повышается (Singh, 1982). У крыс, получавших в течение 10 месяцев с питьевой водой фтор (25 ч на 1 млн), концентрация марганца в бедренной кости возросла на 38%, а в почечной ткани она снизилась. Введение крысам ионов фтора увеличивало содержание цинка в почках на 34% и уменьшало его уровень в кости на 13% (Mingh. Kanvar, 1983).

При длительном поступлении фтора с питьевой водой у животных, содержащихся на сбалансированном рационе, отмечали снижение баланса усвояемости и ретенции кальция. Найденные сдвиги обусловлены относительно высоким выделением кальция с калом при сниженной поедаемости корма (Мамырбаев, 1987). Однако эти условия опыта заметно не повлияли на усвояемость фосфора. Некоторая тенденция к снижению баланса и ретенции последнего наблюдалась вследствие повышения мочевой экскреции минерала на 22% по сравнению с контрольной величиной. Несбалансированный рацион, дефицитный по незаменимым аминокислотам (лизину, метионину и треонину) и витаминам А, Е и С, в условиях длительного поступления фтора с питьевой водой приводит к усугублению изменений в обмене кальция и

фосфора. Дополнительная же витаминизация рациона ретинолом, токоферолом, аскорбиновой кислотой при достаточном обеспечении биологически полноценным животным белком способствовала некоторому улучшению показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Приведенные литературные сведения и результаты собственных исследований подтверждают значимость пищевых ингредиентов в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Современные данные о регуляции и нарушениях обмена кальция и фосфора, обуславливающих различные клинические синдромы, детально проанализированы в трудах советских и зарубежных исследователей (Спиричев, 1978; Хит Марк, 1985); причем работами Е. М. Фатеевой, Т. С. Невской (1975), А. П. Щипковой (1984) доказано, что как макро-, так и микронутриенты (белки, жиры, углеводы, витамины, минеральные соли и микроэлементы) имеют большое значение в поддержании гомеостаза кальция и фосфора.

ОБМЕН МИНЕРАЛЬНОЙ ЧАСТИ И КОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Один из классических вариантов проявления хронической фосфорной интоксикации связан с изменениями в челюстях (Ашбель, 1963; Hughes, 1962). В начальном периоде, как правило возникают боли в одном или нескольких зубах или в челюсти (при рентгенографии патологические изменения кости не обнаруживаются). В дальнейшем появляются объективные признаки остеопороза. При последующем развитии процесса наступает некроз кости, осложненный остеомиелитом. Часто наблюдается повышение температуры тела и ускоренная СОЭ. Субъективно отмечаются сильные боли в челюсти, головные боли, потеря аппетита, резкое нарушение акта жевания. В полости рта видна обнаженная некротическая кость челюсти, которая нередко выглядит как бы расплавленной. В окружающих мягких тканях развиваются резко выраженные воспалительные изменения и множественные свищи со значительным гнойным отделяемым. Патологический процесс может охватывать половину челюсти, гораздо реже некротизируется вся челюсть. Однако описанная форма развития хронической фосфорной интоксикации встречается очень редко.

Гнездящаяся в ротовой полости инфекция служит одной из причин преимущественного поражения челюстей, хотя при этом заболевании изменения возникают и в других отделах костного скелета. Внешне это выражается главным образом в нарушении строения — утолщении и разрыхлении надкостницы, уплотнении самой кости. Рано появляются эпифизарные полосы, просветление костей, резкие краевые контуры их. V. N. Michaelis (1936) различает три стадии изменений в костях: 1) отложение избыточного кальция, резко выраженные эпифизарные полосы (наблюдаются только у людей до 30 лет); 2) эпифизарная полоса снова не отличается от обычной; 3) рассасывание кости — хронический остеопороз. Внешне эти

изменения выражаются в повышенной ломкости костей — у работающих с белым фосфором части переломы.

Высокий уровень заболеваемости зубов и полости рта среди работников автоматного-сборочного цеха спичечного производства отмечает Л. М. Ахметзянов (1977). Указанная патология объясняется воздействием высоких концентраций фосфорного ангидрида. У работающих во вредных условиях при обследовании тканей парадонта выявлена корреляционная зависимость между частотой заболевания и факторами, влияющими на его развитие (Рузуддинов, Пилат, 1983). В частности, наличие зубного камня у рабочих вредных цехов фосфорного производства отмечается значительно чаще, чем у рабочих других цехов (Корытный, 1982). При этом происходят значительные нарушения в структуре органического и неорганического компонента зубного камня. В результате изменения равновесного термодинамического потенциала среды растворенными компонентами газовой фазы (фосфин, пары фосфора, аэрозоль, пентаоксид фосфора) происходит ускоренное выпадение в осадок фосфатов и карбонатов, изменение формирования зубного камня и его аморфизация.

При проведении натурных опытов, связанных с помещением экспериментальных животных в печной цех фосфорного завода, установлено, что элементарный фосфор и его производные вызывают ярко выраженные клинические поражения зубочелюстной системы крыс. Так, у животных возникают глубокие патологические изменения в полости рта в виде матовости, отломе режущей поверхности зубов, атрофии альвеолярных отростков с обнажением корней зубов. Челюстные кости перфорированы множеством мелких отверстий. Зубы выпадают, а возникший дефект кости заполняется соединительной тканью. Челюстная кость тонкая, мягкая, увеличена в объеме (Рузуддинов, Шалхаров, 1982). При проведении опытов на кроликах с подкожным введением желтого фосфора в различной концентрации, с одной стороны, отмечается лакунарное рассасывание, а с другой — усиление костеобразования (Бирюков, 1967).

Внутрижелудочное введение 1 % масляного раствора желтого фосфора крысам из расчета 1 мг/кг массы тела в течение 1, 2, 4 и 6 месяцев привело к изменению содержания кальция и фосфора костной ткани. Начиная с первого месяца затравки содержание фосфора в зубах значительно нарастает и к шести месяцам превышает контрольные значения в 1,5 раза. Количество кальция повышается спустя 4—6 месяцев после начала затравки, несущественно изменяясь в 1—2-месячные сроки затравки. Молярный коэффициент Ca/P у контрольных животных составляет 1,6, а с шестимесячной затравкой он снижается до 1,4 (Рузуддинов, 1985). Содержание фосфора в нижней челюсти увеличивается уже через месяц после затравки. В последующем как в нижнечелюстной, так и в бедренной костях проявляется слабо выраженная тенденция к увеличению фосфора в 2-месячный срок затравки. Количество фосфора снижается незначительно как в челюстной, так и в бедренной костях при

4-месячной затравке и находится в пределах данных контроля в 6-месячный срок затравки.

Уровень кальция в нижнечелюстной кости при затравке от 1 до 4 месяцев значительно увеличивается по сравнению с контролем и снижается к исходу 6-го месяца затравки. Аналогичные изменения содержания кальция происходят в бедренной кости, хотя различия статистически недостоверны. Молярный коэффициент Са/Р меняется в нижнечелюстной и бедренной костях в одно- и двухмесячный срок затравки, доходя до 1,5, а при 4-месячном воздействии в обеих костях он составляет 1,9, в нижнечелюстной кости к 6-му месяцу затравки молярный коэффициент Са/Р находится на уровне 1,4.

В экспериментальных исследованиях показано, что хроническая интоксикация желтым фосфором сопровождается изменением содержания в костной ткани и ряда других макро- и микроэлементов (Юнусметов и др., 1988). В бедренных и плечевых костях животных с 2-месячным сроком затравки количество кальция, фосфора, магния, меди и фтора возросло на фоне снижения уровня железа. Аналогичные результаты были у животных с 4-месячной затравкой, исключая железо, его содержание оставалось таким же, как и в контроле.

Длительное получение мышами неорганического фосфата с пищей сопровождалось не только существенными сдвигами в содержании некоторых минеральных солей в крови, но и структурными нарушениями в костях (Omoto et al., 1988). При рентгенографии большой берцовой кости наблюдали истончение коркового слоя кости и костно-мозговых трабекул, остеопороз, кальциноз пяточного сухожилия, остеофиты, уменьшение диаметра мышечных волокон в камбаловидной мышце, истончение наружного слоя клеток в хряще коленного сустава. Длительное потребление с пищей фосфата приводит к нарушению баланса кальция и включению ^{45}Ca в бедренную кость (Shah, Belonie, 1985). Причем у взрослых животных найденные сдвиги выражены сильнее, чем у молодых. Добавление фосфата к культивируемой костной ткани уменьшает высвобождение ранее включившегося в кость ^{45}Ca и предотвращает опосредованную паратгормоном резорбцию кости (Raisz, Niemann, 1969).

Выявлено, что добавки фосфата индуцировали гиперфосфатемию гипокальциемию, вторичный гиперпаратиреоз, а также увеличение резорбции костной ткани и остеопороз (Krook et al., 1963). R. S. Goldsmith с соавт. (1966), основываясь на данных количественной микрорентгенографии, обнаружили, что добавки фосфата приводят к увеличению поверхности костной резорбции и к уменьшению костеобразующих поверхностей. В то же время в литературе описаны случаи положительного эффекта фосфата при лечении гиперкальциемии (Goldsmith, Ingbar, 1966), идиопатической гиперкальциурии (Goldsmith, 1970), и благотворного его влияния на кальциевый баланс (Laflamme, Jowsey, 1972).

Поскольку коллагеновые и неколлагеновые белки костного и зубного материала являются инициаторами минерализации этих тканей, представляет интерес изучение белкового обмена в костях и зубах животных, длительно

содержавшихся в условиях фосфорного производства. Нами (1985) выявлены особенности изменения фракционного состава коллагеновых белков костной ткани у животных, подвергшихся воздействию комплекса токсико-химических факторов фосфорного производства (табл.5). Крыс помещали в печной цех фосфорного завода и содержали там в течение 2 и 4 месяцев, проводя затравку 5 раз в неделю по 4 ч. Обнаружено, что в нижнечелюстной кости содержание солерастворимого и кислоторастворимого коллагена достоверно снижается по сравнению с контролем через 2 месяца после начала опыта. Через 4 месяца количество кислоторастворимого коллагена существенно уменьшается при сопоставлении с таковым после 2 месяцев опыта. Однако содержание нерастворимого коллагена в нижнечелюстной кости не меняется ни через 2, ни через 4 месяца.

Концентрация солерастворимого и кислоторастворимого коллагена в бедренной кости снижается через 2 месяца после опыта и достоверно уменьшается через 4 месяца в диафизарной и эпифизарно-метафизарной зонах. Однако уровень нерастворимого коллагена в обеих зонах, так же как и в нижнечелюстной кости, почти не меняется ни через 2, ни через 4 месяца.

В следующей серии опытов была предпринята попытка выяснить возможный механизм снижения содержания растворимых фракций коллагена. Как известно, солерастворимый и кислоторастворимый

**Таблица 8. Содержание фракций коллагена
в сухих обезжиренных костях крыс,
находившихся в условиях фосфорного
производства, мг/г массы тела**

Группа крыс	Солерастворимая	Кислоторастворимая	Нерастворимая
Эпифизы и метафизы бедренной кости			
1	14,0±0,4	3,15±0,12	196,4±8,1
2	1108±1,0	2,96±0,06	197,6±8,0
2	9,0±0,3	2,09±0,08	200,2±6,6
P ₁₋₂	>0,05	>0,5	>0,5
P ₁₋₃	<0,001	<0,001	>0,5
P ₂₋₃	<0,05	<0,01	>0,5
Диафизы бедренной кости			
1	15,6±1,1	2,98±0,13	213,6±8,4
2	13,6±1,0	2,76±0,08	213,0±10,1
3	11,4±0,9	2,22±0,11	215,4±8,3
P ₁₋₂	>0,5	>0,5	>0,5
P ₁₋₃	<0,05	<0,001	>0,5
P ₂₋₃	>0,5	<0,01	>0,5
Нижнечелюстная кость			
1	13,7±0,3	3,32±0,02	184,3±8,1
2	12,8±0,2	3,17±0,03	191,0±9,0
3	12,4±0,2	2,96±0,08	191,3±12,2
P ₁₋₂	<0,05	<0,01	>0,5
P ₁₋₃	<0,05	<0,01	>0,5
P ₂₋₃	>0,05	<0,05	>0,5

Примечание. 1 – контрольная группа; 2 – животные, забитые через 2 мес; 3 – через 4 мес.

коллаген является предшественником нерастворимого коллагена, входящего в состав надмолекулярных структур коллагеновых фибрилл (Орехович, Шпикитер, 1962; Мазуров, 1974). Обнаружены три метаболических пула коллагеновых белков. Первоначально синтезируется быстро обменивающийся солерастворимый коллаген с биологическим периодом полураспада ($t_{1/2}$) у крыс от 0,5 до 1,5 сут, который затем превращается в кислоторастворимый коллаген ($t_{1/2}$ составляет 5—6 дней). Последний трансформируется в чрезвычайно медленно обменивающийся нерастворимый коллаген ($t_{1/2}$ до 300 дней), входящий в состав коллагеновых фибрилл. Nimni с соавт. (1967) подтвердили, что $t_{1/2}$ солерастворимого коллагена находится в пределах 12—20 ч. По мнению Neuberger (1955), нерастворимый коллаген у крыс может иметь $t_{1/2}$ даже более 500 дней. В. Н. Орехович и В. О. Шпикитер (1962) показали, что максимальное включение меченой аминокислоты в кислоторастворимый коллаген наблюдается через 24 ч, затем снижается до нуля через 40 дней. Максимальное включение в нерастворимый коллаген отмечено спустя 40 дней. Правда, не все молекулы солерастворимого и кислоторастворимого коллагена трансформируются в нерастворимый коллаген (Nimni et al., 1967). Около 35% солерастворимого коллагена не агрегируется в фибриллы и превращается другим путем, в том числе распадаясь до коротких гидроксипролинсодержащих пептидов, экскретируемых из организма в составе мочи.

Предполагается, что уменьшение солерастворимого коллагена в наших опытах вызвано снижением его биосинтеза. Это можно было проверить, вводя меченую аминокислоту в организм животных на короткий период, когда включение в нерастворимый коллаген ничтожно, а в кислоторастворимый еще далеко от максимума. Показателен двухчасовой интервал, когда включение в солерастворимый коллаген достигает максимума. Для этого у животных, содержащихся в течение 2 месяцев в условиях фосфорного производства, определяли включение ^{14}C -глицина в белковый матрикс нижнечелюстной, бедренной костей и зубов через 2 ч после инъекции крысе меченой аминокислоты.

Установлено, что ни в костных, ни в зубных тканях спустя 2 месяца после начала опыта удельная радиоактивность белкового матрикса не снизилась достоверно по сравнению с контролем. В эпифизарно-метафизарной зоне бедренной кости, клыках и молярах отмечается даже достоверное повышение включения метки. Поэтому не следует связывать уменьшение количества солерастворимого коллагена со снижением его биосинтеза. Вероятно, к концу 2-го месяца опыта уменьшение содержания солерастворимого гидроксипролинсодержащего коллагена обусловлено другими факторами, скорее всего повышенным его распадом либо недостаточным гидроксипролинсодержащим пролином в гидроксипролин пролиногидроксилазой в синтезируемом на полисоте проколлагене, а также ингибированием других видов посттрансляционной модификации проколлагена в коллаген (протеолиз, гликозилирование и др.).

Что касается 4-месячного опыта, то в этот период, очевидно, может происходить снижение биосинтеза солерастворимого коллагена. Падение удельной радиоактивности белка выявлено во всех тканях костей и зубов по сравнению с 2-месячным опытом. Особенно выражено снижение удельной радиоактивности белка эпифизарно-метафизарной зоны бедренной кости, где оно уменьшается в 1,5 раза по сравнению с 2-месячным опытом.

Как известно, минерализация костей и зубов инициируется на белковых матрицах (Петрович и др., 1979). Одним из механизмов инициации служит первичная фиксация ортофосфата гидроксильными группами серина и ϵ -аминогруппами лизина коллагеновых белков с последующим многократным присоединением катионов кальция и анионов ортофосфата, образованием в конечном счете кристаллов гидроксиапатита. Вторым механизмом является первичное связывание катионов кальция ионизированными карбоксильными группами γ -карбоксилглутаминовой кислоты неколлагеновых кальцийсвязывающих белков (Himcher et al., 1979). Определенную роль в минерализации играют фосфопротеины и фосфолипиды, которые хелатируют кальций своими фосфорильными и карбоксильными группами (Zee et al., 1977).

Итак, можно допустить, что изменения удельной радиоактивности белка кости и зуба через 2 ч после введения меченой аминокислоты зависят от включения метки не только в быстрообменивающуюся фракцию солерастворимого коллагена, но и в неколлагеновые кальцийсвязывающие белки и фосфопротеины. В то же время примененная деминерализация кости и зуба в растворе ЭДТА привела к извлечению относительно низкомолекулярных кальцийсвязывающих белков и фосфопротеинов (Price et al., 1976; Himcher et al., 1979). Молекулярная масса кальцийсвязывающего белка остеокальцина 6500. Он экстрагируется ЭДТА и содержит 90% от всех остатков γ -карбоксиглутаминовой кислоты в костях (Zian et al., 1978). Коллагеновые белки оставались в деминерализованном ЭДТА матриксе. Молекулярная масса коллагена около 300 000, а одной из трех его полипептидных цепей около 100 000. Так как при очистке матрикса применяли обезжиривание, то удалялись и фосфолипиды. Исходя из этого можно предположить, что включение меченого глицина через 2—3 ч после инъекций отражает удельную радиоактивность главным образом быстро обмениваемой фракции солерастворимого коллагена, ибо включение в кислоторастворимую фракцию в это время на порядок ниже (Оре-хович, Шпикитер, 1962).

Следовательно, уменьшение количества растворимых гидроксипролинсодержащих фракций коллагена в костях и снижение биосинтеза короткоживущего коллагена костей зубов животных, находившихся в течение 4 месяцев в печном цехе фосфорного завода, отражают начальные этапы изменения белкового обмена минерализованных тканей еще тогда, когда клинические проявления патологии визуально не определяются. Тем самым показана одна из вероятных ранних фаз, предшествующих развитию выраженной патологии тканей полости рта и костей при хроническом воздействии желтого фосфора и его неорганических производных.

Эндемический скелетный флюороз — хроническое обменное заболевание костей и суставов, вызываемое потреблением больших количеств фтора с водой или реже с пищей. Фтор — кумулятивный яд, который может нарушать прирост и резорбцию костной ткани, а также гомеостаз минерального обмена кости. Общее количество принятого фтора является наиболее важным фактором, определяющим клиническое течение болезни, которое характеризуется иммобилизацией суставов. Поражение костей — сочетание остеосклероза, остеомалации и остеопороза различных степеней, а также образование экзостозов. У части больных констатируется вторичный гиперпаратиреоз и поражение других гормональных систем, связанных с минеральным обменом (Авцын, Жаворонков, 1981; Krishnamaschari, 1986).

J. Jowsey с сотр. (1972) установлено стимулирующее влияние фтора на образование и активность остеобластов, а J. Franke (1972) выявил непосредственное стимулирующее воздействие данного галоида на остеобласт. В то же время A. S. Posner с сотр. (1965) придерживаются противоположной точки зрения, согласно которой фтор блокирует активность остеобластов. Данное положение основывается на том, что для нормального формирования кости и ее кальцификации требуется определенное количество фтора. Поскольку гидроксильная группа кристалла апатита кости и ион фтора имеют одинаковые размеры, то они могут замещать друг друга (Hodge, Rochester, 1956). Дифракционной микрорентгенографией показано, что ион фтора замещает гидроксильный ион в кристалле апатита (Posner et al., 1963). Образующаяся при этом ионная связь между фтором и каждым из трех ионов кальция, находящихся в одной плоскости на оси шестивитковой спирали апатитной структуры, короче и стабильнее, чем гидроксильный ион, занимающий то же положение.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена—важнейший фактор в патогенезе развития флюороза (Колесник, 1967) — наблюдаются не только в зубах и челюстях, но и в других костях скелета и развиваются они в сочетании с изменениями белкового обмена. В эксперименте на ягнятах (Perkinson et al., 1955) и на крысах (Ericsson et al., 1960) установлено, что характер распределения радиоактивного фтора и кальция аналогичен. В частности, в длинных трубчатых костях зафиксировано предпочтительное отложение радиоактивного фтора в первичной спонгиозе под ростковой хрящевой пластинкой, а также генерализованное распределение в трабекулах и линейное — на поверхности эндоста и периоста.

Многочисленные исследования показали, что экспериментальный флюороз сопровождается выраженными изменениями амело и дентиногенеза (Патрикеева, 1958; Бабель и др., 1968; Авцын, Жаворонков, 1981). В связи с этим интересны сведения о состоянии минерализации тканей зуба и скелета. Введение в организм фтора во время формирования зубов приводит к замедлению прорезания зубов, уменьшению микротвердости в них, понижению содержания фосфора (Hermann, Roslik, 1959). Если Т. Бурков (1960) в эксперименте на морских свинках, получавших длительное время питьевую воду с

повышенным содержанием фтора, отмечает сильную минерализацию твердых тканей зуба, то Ф. Аткинсон и Г. Хард (1966) в подострых опытах по морских свинок, напротив, находят недостаточную кальцификацию и гипоплазию эмали. При этом в костном скелете также отмечена пониженная кальцификация и повышенная резорбция.

Энтеральное введение фтора понижает уровень кальция и фосфора в обызвествленных тканях крыс (Красовский, 1959; Намсадзе, 1966). Однако Ю. Д. Барышев (1967) и А. Г. Колесник (1967) не находят каких-либо сдвигов в кальциевом обмене при длительном энтеральном введении фтора в организм экспериментальных животных. На основании свето-оптических и электронно-микроскопических исследований В. К. G. Sundstrom (1972) у животных с флюорозом отмечает в зубной эмали диффузную и очаговую деминерализацию.

Нарушение обмена минеральных компонентов костной ткани при фтористой интоксикации подтверждено рядом исследований. Так, длительное поступление фторида натрия с питьевой водой повысило содержание марганца в бедренной кости крыс на 38% и понизило в почках на 26% (Singh, Kanwar, 1983). Уровень цинка в бедренной кости уменьшился на 13%, а в почках увеличился на 34%. Количество меди снижалось в кости, но не изменялось в почках. По мнению авторов, данная динамика изменения содержания микроэлементов в костной ткани обусловлена токсическим действием фтора на кость. В опытах на мышах под влиянием больших доз фтора происходит освобождение марганца из мягких тканей и его накопление в костях (Singh, 1982).

В. К. Григоренко (1987) изучено влияние длительного поступления избыточных (20 мг/мг) доз фтористого натрия на минеральный состав костной ткани и ее механическую прочность. В костях и зубах содержание кальция и магния уменьшается, в то время как количество натрия и калия нарастает, что сопровождается увеличением их механической прочности. Длительная интоксикация фтором вызывает снижение в сыворотке крови концентрации магния и кальция и усиливает в ней активность щелочной фосфатазы. По данным Stosser Heinrich (1979), введение беременным крысам фторида натрия с питьевой водой предотвращает характерное для этого периода снижение кальция в костях.

Изучая действие фторида натрия на минерализацию большеберцовой кости десяти-, одиннадцатидневных куриных эмбрионов, Hicks, Ramp (1975) установили, что влияние фтора на минерализацию зависит от концентрации галоида, а также от количества кальция и фосфора и их соотношения. Высказана гипотеза о том, что фтор играет определенную роль в контроле скорости минерализации в растущей ткани. В экспериментах на растущих цыплятах Chan с соавт. (1976), применяя этан-1-окси-1, 1-дифосфоната, являющегося ингибитором минерализации, установили, что ионы фтора почти полностью снимали ингибирующий эффект дифосфоната. В остеонной ткани животных, длительное время получавших фторид натрия с пищей, отмечалось очаговое образование фиброзного хряща, содержащего

большое количество глюкозаминогликанов, протеогликанов и дерматансульфатов. Предполагают, что накопление последних препятствует нормальной минерализации костной ткани (Susheela, Tha, 1983).

Коллагеновые белки, определяющие главным образом механические свойства кости, находятся в тесной зависимости от воздействия фтора. Так, Б. В. Аргинский с соавт. (1976), обследуя рабочих электролизного цеха завода по производству алюминия со стажем работы более 10 лет, выявили тенденцию к повышению содержания в моче оксипролина. Количество выделяемого с мочей оксипролина увеличивалось параллельно росту стажа работы в этом цехе. У больных флюорозом I и II степени уровень оксипролина в моче был достоверно выше нормы. Кроме того, у них в 2 раза возросло содержание глюкуроновой кислоты в моче.

Ингаляционная заправка фтористым водородом (10 мг/м^3 по 8 ч в сутки 5 дней в неделю на протяжении 3 месяцев) приводила к падению уровня коллагена, не растворимого и растворимого в нейтральных солях и кислотах (Дрожин и др., 1979). Наиболее выраженное снижение отмечено в печени, а в крови повышалась концентрация основных метаболитов коллагена — оксипролина и оксилизина. Концентрации этих аминокислот возросли также и в моче. А.К. Susheela, N. Mukerjee (1981) проанализировали влияние фтористого натрия на биосинтез коллагена в тканях и костях. В опытах в течение 22—83 дней кроликам вводили через рот фтористый натрий в дозе 50 мг/кг массы тела, а за 2 ч до взятия проб — ^{14}C -пролин. У опытных животных меченая аминокислота включалась в коллагеновые белки всех тканей, в том числе и костную, со значительно меньшей скоростью, чем в контрольной группе. Наиболее выраженное уменьшение синтеза коллагена обнаруживалось в костях и сухожилиях, в остальных тканях (ушной раковине, трахее, коже, мышцах, легких, почках) также наблюдался этот эффект.

Обмен коллагена, зависящий от воздействия фтора, был изучен Janeski с соавт. (1984). Крысы с момента рождения и до окончания эксперимента находились в среде, содержащей в воздухе фтор в концентрации $2,7$ и 5 мг/м^3 , либо получали его в питьевой воде в концентрации $1,5$ или 10 мг/дм^3 . Спустя 1, 2, 4 и 6 месяцев животных декапитировали и в крови, печени, легких и коже определяли содержание коллагена, оксипролина и оксилизина. Фтор угнетал биосинтез коллагена в перечисленных тканях, и степень этой ингибиции зависела от концентрации фтора в воде или воздухе, времени воздействия и возраста животных. В то же время не только избыточные дозы фтора, но и недостаточное его поступление в организм может сопровождаться подавлением биосинтеза коллагена и мукополисахаридов в костной ткани (Смоляр, 1973).

Фторид натрия препятствует созреванию и нормальному метаболизму коллагена в тканях (Sharma, 1982). Эта особенность в большей мере выражена в костях. Влияние фторида натрия на синтез коллагена в костной мозоли после перелома исследовал В. Uslu (1983). Отмечено уменьшение в костной мозоли содержания оксипролина и отношения оксипролин: общий белок. Анализ обмена ^{14}C -глицина, ^{14}C -лизина, ^{14}C -метионина в белковой, а ^{32}P и ^{45}Ca в

белковой и минеральной фракциях обызвествленных тканей при ранних стадиях флюороза в эксперименте выявил резкое нарушение обменных процессов как в белковом, так и в минеральном компоненте зубов и костей. В частности, отмечено снижение интенсивности включения меченых аминокислот в белковую, ^{32}P — в белковую и минеральную фракции обызвествленных тканей и некоторое повышение включения ^{45}Ca , а в дальнейшем значительное снижение его при парентеральном введении фтора в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 90 сут.

Следовательно, нарушение процессов синтеза коллагена при хронической интоксикации фторидами обусловлено непосредственным воздействием ионов фтора на белоксинтезирующий аппарат. Тем не менее синтез коллагена может нарушаться и вследствие интенсификации процессов перекисного окисления липидов, происходящих при фтористой интоксикации. О подавлении биосинтеза коллагеновых белков при усилении перекисного окисления свидетельствуют данные А. Н. Огорокова и Н. А. Федорова (1982). Получены также сведения о наличии в костной ткани и зубах аденилатциклазы и стимулирующем влиянии ионов фтора на образование этим ферментом сАМР (Osman et al., 1981; Susheela, Singh, 1982). Установлена также прямая связь между синтезом сАМР и ингибированием синтеза коллагена (Baum et al., 1978).

Наблюдая за крысами, помещенными на длительное время в печной цех фосфорного производства, С. Рузуддинов и С. Ш. Шалхаров (1982) обнаружили, что наибольшая масса тела и активность проявилась в той группе животных, в рацион которых добавлялся витамин С. В этой группе, а также у животных, дополнительно получавших тирозин, не отмечался падеж. Взаимодействие недостаточности витамина А и избытка фтора при кальцификации костей и зубов выявлено S. S. Harris, J. M. Navia (1984). Растущих крыс 8 недель содержали на полусинтетическом рационе, свободном от витамина А, контрольные животные получали тот же рацион с достаточной обеспеченностью ретинолом. Затем животных каждой группы делили на две подгруппы, одна из которых продолжала получать тот же рацион с нормальным количеством фтора (1,5 мг/кг корма), а другая — аналогичный рацион с избытком фтора (100 мг/кг корма) в виде добавки фтористого натрия. Содержание фтора в крови крыс с дефицитом ретинола и избытком фтора было значительно ниже, чем у контрольной группы животных с избытком фтора.

Суточная экскреция кальция с мочой в контрольной группе выше, чем у крыс других групп, а экскреция фосфора — ниже у крыс с дефицитом витамина А и избытком фтора, чем у крыс других групп. Уровень кальция в дентине, образовавшемся в период содержания крыс на рационе без ретинола, был ниже, чем в группах, получавших достаточное количество витамина А. Сочетание дефицита витамина и его избытка достоверно снижало концентрацию фтора в бедренной кости (но не в дентине остеобластов) по сравнению с крысами, получавшими избыток фтора на фоне адекватных количеств ретинола. Характер питания значительно повлиял на особенности комбинированного действия фосфина и фтористого водорода. В группах, где

животные получали несбалансированное питание, а также полноценный рацион и диету, обогащенную витаминами А, Е и С, исследуемые газы приводили к снижению зольности костей за счет уменьшения кальция и фосфора и повышения концентрации органических компонентов и воды (Мамырбаев, 1987). Однако наиболее существенные сдвиги в химическом составе костей наблюдались при несбалансированном питании. Так, зольность большеберцовых костей у данной группы крыс была ниже контрольных показателей на 44,4%, а содержание кальция и фосфора снизилось соответственно на 23 и 22%. В то же время органические компоненты и вода возросли на 52 и 13% по сравнению с контрольной группой. Химический состав большеберцовых костей у крыс, получавших обогащенную витаминами диету на фоне длительной ингаляционной затравки фосфином и фтористым водородом, достоверно не отличался от такового контрольной группы, получавшей сбалансированный рацион.

При изучении химической структуры костной ткани в условиях избыточного поступления фтора с питьевой водой найдено, что обеспеченность организма незаменимыми факторами питания существенно влияет на степень изменений в химическом составе костной ткани. Так, у крыс, получавших несбалансированный рацион, наблюдалось снижение зольности кости на 42%, кальция — на 22%, фосфора — на 7% за счет увеличения содержания органических компонентов на 38% и воды на 27% по сравнению с контрольными величинами. У животных, содержащихся на сбалансированном рационе и обогащенном витаминами в этих условиях, также отмечалось снижение зольности костной ткани за счет уменьшения в них минеральных компонентов и увеличения органических веществ и воды. Однако степень выявленных нарушений была значительно ниже по сравнению с соответствующими величинами у животных, находившихся на полноценном питании.

Касаясь механизмов развития нарушений в метаболизме костной ткани и фосфорно-кальциевом обмене, следует отметить, что гипокальциемия, развивающаяся в условиях несбалансированного питания и воздействия соединениями фосфора и фтора, приводит к повышенной секреции паратиреоидного гормона. Последний поддерживает нормальный уровень кальция крови за счет мобилизации данного минерала из костной ткани. Тем не менее полной нормализации уровня кальция в крови при этом не выявлено. Причиной неспособности паращитовидных желез повысить до нормального уровня концентрацию кальция в крови при несбалансированном питании и воздействии неорганическими соединениями фосфора и фтора может быть низкая минерализация скелета. В связи с этим количество кальция, освобождаемое при резорбции костной ткани, значительно меньше, чем в норме, и недостаточно для поддержания нормального уровня сыровоточного кальция в пределах физиологических колебаний. Вследствие развития гипокальциемии в этих условиях можно ожидать и сниженной секреции тиреокальцитонина (Алешин, 1970). Известно, что паратгормон обладает выраженным фосфатурическим эффектом (Николаева, Таркаева, 1974), в связи

с чем нами наблюдалось усиление потери фосфора с мочой и снижение его баланса. Однако значительной мобилизации фосфора из костного депо при воздействии соединениями фосфора и фтора мы не обнаружили, что, по-видимому, связано с гиперфосфатемией, обусловленной, в свою очередь, избыточным поступлением в организм фосфора и фтора, нарушением равновесия в системе паратгормон — тиреокальцитонин.

Как показали результаты наших исследований, питание само по себе, т. е. независимо от токсических веществ, приводило к выраженным изменениям содержания отдельных фракций коллагеновых белков. И вновь, как и в случае с соединениями фосфора и фтора, динамика выявленных нарушений характеризовалась снижением молодых быстро обменивающихся фракций коллагеновых белков и увеличением зрелых форм. Дефицит незаменимых аминокислот (лизина, метионина и треонина), витаминов А, Е и С, в равной степени как и комбинированное воздействие фосфином и фтористым водородом, ускорило выведение оксипролина с мочой (Мамырбаев, 1987),

К факторам, имеющим большое значение в жизнедеятельности и нормальном протекании метаболических процессов костной ткани, наряду с гормонами относится и многочисленный класс пищевых ингредиентов. Особую роль в регуляции минерального обмена, процессах образования костного вещества и его резорбции играет витамин Д. В ряде исследований приводятся данные о влиянии витамина Д на обмен коллагеновых белков, гликозаминогликанов и липидов костной ткани (Исаева и др., 1974; Спиричев и Исаева, 1984; Morava et al., 1971; Cruss, Clark, 1971).

Имеются сведения и о влиянии витамина А на обмен белковых, углеводных и липидных компонентов костной ткани (Натансои, 1974; Fell, 1965; Peterson, Nilsson, 1974). Действие витамина С на костную ткань обусловлено главным образом его воздействием на процессы биосинтеза коллагена и, в частности, на реакцию гидроксирования пролина и лизина (Слущкий, 1969; Chvapile, 1967). Недостаток витамина С вызывает также нарушение метаболизма гликозаминогликанов. В новообразованной соединительной ткани при дефиците аскорбиновой кислоты меняется состав полисахаридов. Содержание гиалуроновой кислоты увеличивается в несколько раз, тогда как биосинтез хондроитинсульфатов замедляется.

Если учесть, что структура и функция костной ткани поддерживаются специфическими ферментами, синтезирующими и расщепляющими макромолекулярные компоненты органического матрикса кости, и ферментами общих метаболических путей, снабжающими костные клетки энергией, становится понятной важная роль белковых, углеводных и липидных компонентов пищи в метаболизме кости. В. И. Смоляр (1985) установил, что рационы с дефицитом аминокислот способствуют торможению роста скелета, нарушению строения и истончению эпифизарного хряща, резкому истончению кортикального слоя и трабекул, повышению содержания оксипролина и снижению активности фосфоэстеразы-1 в костях. Негативное влияние диет с дефицитом эссенциальных аминокислот на

рост и формирование костной системы связано прежде всего с недостаточным обеспечением организма необходимыми компонентами для биосинтеза белков и других жизненно важных соединений. Как известно, остеобласты — клетки с высоким белковым обменом и с хорошо развитым эндоплазматическим ретикулом. Благодаря этим функциональным и структурным особенностям они оказываются чувствительными к дефициту белка, синтез которого при отсутствии аминокислот нарушается.

Содержание минеральных солей и микроэлементов в пище также оказывает огромное влияние на обмен как органических, так и неорганических веществ в костной ткани. И среди большого класса минеральных веществ особое место занимает кальций. Кормление животных пищей с незначительным количеством кальция приводит к усиленной резорбции кости, ее редификации, сопровождаемой недостаточным новообразованием костного вещества. Наиболее чувствительными областями при недостатке извести в пище являются зоны роста костей (Шицкова, 1984). При значительном дефиците кальция в рационе растущих крыс (10% адекватного уровня) уменьшается содержание оксипролина, гексозаминов и активность фосфомоноэстеразы-1 в костях (Смоляр, 1984), а изменения, возникающие в органическом матриксе костей, постулируются с позиций развития при данном состоянии вторичного гиперпаратиреоза.

Недостаточное поступление йода в организм снижает биосинтез коллагена и задерживает его катаболизм. Обнаружено (Смоляр, 1981; Kivirikko, Risteli, 1976), что йод в оптимальных дозах необходим для нормального функционирования остеогенных клеток в растущем организме. Диета с дефицитом железа сопровождается ослаблением активности фосфомоноэстеразы-1 и замедлением созревания коллагена. При недостатке меди в рационе растущих крыс выявлено снижение содержания гексозамина и активности фосфомоноэстеразы-1, свидетельствующее об ослаблении биосинтетических процессов в остеогенных клетках. При недостатке цинка отмечено количественное перераспределение фракций коллагена, в частности, уменьшение количества солерастворимой и повышение кислоторастворимой фракций, а также снижение активности фосфомоноэстеразы-1 в костях (McClain et al., 1973; Adeniyi, 1980).

Нарушение сбалансированности питания негативно влияет не только на биосинтез коллагеновых белков внутри остеогенных клеток и формирование надмолекулярных коллагеновых структур, но и на образование минеральной части костной ткани. Следовательно, к факторам, оказывающим регулирующее действие на метаболизм костной ткани и играющим в нем важную роль, следует отнести путриенты. Осуществляя регуляцию равновесия обмена веществ в костной ткани, они во многом определяют глубину и специфику патологии, развивающейся в условиях воздействия Желтого фосфора, фтора и их неорганических производных.

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ФОСФОРА И ФТОРА

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

На примере окисления элементарного фосфора Н. Н. Семенов (1934) впервые предложил механизм цепного свободнорадикального окисления субстратов. При окислении фосфора образуются свободные радикалы фосфора и его соединений с кислородом (P_2 , PO , POO , PO_3), а также активные формы кислорода (супероксид-радикал, синглетный кислород). Полученные метастабильные частицы оказывают вторичный эффект, в силу чего возникают новые радикалы (R , RO , ROO) из ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран клеток и субклеточных образований. Первичные и вторичные свободные радикалы инициируют в организме процессы цепного свободнорадикального окисления липидов.

Вызывает интерес работа Н. Ж. Орманова и Т. И. Юнусметова (1985), в которой исследуются хемилюминесцентные свойства крови у больных с хронической фосфорной интоксикацией. Спонтанная хемилюминесценция плазмы крови у доноров (контроль) колебалась от 2 до 4 имп/с и составила в среднем 3,3 имп/с; у больных с хронической фосфорной интоксикацией легкой степени — 5,7 имп/с, со средней тяжестью заболевания — 7,2 имп/с. Содержание перекисных радикалов за 5 мин у доноров колеблется в пределах 45 000—56 000 имп, у больных этот показатель увеличивается и составляет при легкой степени тяжести 93 747 имп, а при средней степени тяжести — 120 647 имп за 300 с. Авторы подсчитали среднюю скорость образования перекисных радикалов у доноров и больных за каждую секунду в интервале 1—3 мин. При этом скорость образования перекисных радикалов у доноров достигла 131,7 имп/с у больных с хронической фосфорной интоксикацией легкой степени — 234,6 имп/с. средней — 348,6 имп/с.

В последующем Н. Ж. Орманов (1988) изучил в комплексе перекисное окисление липидов в эритроцитарных мембранах крови, а также состояние некоторых ферментов антиоксидантного действия при хронической фосфорной интоксикации. Так, в мембранах эритроцитов у больных с хронической фосфорной интоксикацией существенно увеличено содержание первичных, промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов. Уровень диеновых конъюгатов у больных с начальной, умеренной и выра-

женной степенью интоксикации превышает контрольный соответственно в 1,7, 2,07 и 2,3 раза. Для гидроперекисей липидов в эритроцитах у обследуемых больных эта величина составляет 1,5—2,7. Количество малонового диальдегида находится в симбатной зависимости от степени тяжести и составляет в начальной степени 0,192 ед. оптической плотности на миллиграмм липидов, умеренной — 0,273 и выраженной — 0,354 по сравнению с контрольной цифрой (0,104 ед. оптической плотности на миллиграмм липидов).

У обследуемых больных с хронической фосфорной интоксикацией отмечается снижение активности антиперекисных ферментов в мембранах эритроцитов — супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы и низкомолекулярных SH-групп. Частичная инактивация супероксиддисмутазы определяется степенью интоксикации. Уменьшение активности энзима, инактивирующего токсические формы кислорода, у лиц с начальной степенью интоксикации составляет 33%, умеренной — 41 %, выраженной — 67%. Аналогичное понижение отмечено со стороны активности глутатион-редуктазы соответственно 38, 49 и 58%. Определение низкомолекулярных SH-групп в крови также показало снижение уровня неферментного тиолового антиоксиданта на 25, 47 и 63% у больных с начальной, умеренной и выраженной степенью интоксикации (Орманов, 1988).

Активация процессов перекисного окисления липидов у больных с хронической фосфорной интоксикацией выявлена и на модели нейтрофильных лейкоцитов. У больных с начальной степенью интоксикации отмечено достоверное увеличение концентрации всех продуктов липоперекисления. В группе больных с умеренно выраженной степенью интоксикации наблюдали повышение уровня гидроперекисей липидов в 1,88, диеновых кетонов — в 1,5 и диеновых конъюгатов — в 1,4 раза по сравнению с контрольными цифрами. Максимальные показатели интенсификации перекисного окисления липидов установлены в группе больных с выраженной степенью интоксикации, где гидроперекиси липидов превышали контрольные данные более чем в 2 раза, а диеновые кетоны и диеновые конъюгаты — соответственно в 1,7 и 1,5 раза (Орманов, 1987).

У практически здоровых рабочих фосфорного производства со значительным стажем, как и у больных с хронической фосфорной интоксикацией, обнаруживается усиление образования продуктов перекисации липидов и свободных радикалов в крови (Орманов, 1988). У рабочих с небольшим стажем выявлена высокая интенсивность хемилюминесценции по сравнению с контрольными данными, одновременно резко сокращено время достижения максимальной интенсивности хемилюминесценции. С увеличением стажа работы большие показатели хемилюминесценции снижаются, а у рабочих со стажем более 10 лет разница с контрольной группой недостоверна, хотя время достижения максимальной интенсивности остается чрезмерно малым (Орманов, 1988).

Из полученных данных следует, что при контакте организма с соединениями фосфора в производственных условиях происходит изменение

хемилюминесценции биосред и, в частности, нейтрофильных лейкоцитов. Появление быстрой и высокоамплитудной хемилюминесценции нейтрофилов у рабочих со стажем до 5 и 10 лет отражает лабильную возбудимость и достаточно значительную окислительную активность клеток, что, вероятно, является следствием сложной функционально-метаболической перестройки нейтрофилов в ответ на появление в организме токсических веществ. Образование токсических перекисных радикалов и люминолзависимая хемилюминесценция биосред зависят от степени тяжести интоксикации и могут служить критерием в оценке тяжести хронической фосфорной интоксикации. Определение количества средних токсических молекул и лейкоцитарного индекса токсичности крови зависит от тяжести болезни (Орманов, 1988). Рост содержания токсических молекул в сыворотке крови у лиц с начальной, умеренной и выраженной степенью фосфорной интоксикации составляет соответственно 11,8, 25,9 и 51 %. Лейкоцитарный индекс токсичности у лиц с умеренной и выраженной степенью хронической фосфорной интоксикации превышает контрольные данные на 23 и 31%.

Изучение динамики накопления продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови при острой фосфорной интоксикации (подкожное введение 2% масляного раствора желтого фосфора из расчета 8, 10 и 12 мг/кг массы тела) выявило, что уже через 3 ч после поступления элементарного фосфора количество малонового диальдегида увеличивается в крови в 1,3—1,7 раза по сравнению с контролем. Повышенный уровень продуктов липопероксидации стационарно держится в течение первых суток, затем, через два дня, возвращается к исходному уровню. Токсические дозы фосфора в опыте вызывали однотипные изменения содержания малонового диальдегида в эритроцитах (Шалхаров, Конакбаева, 1984).

В дальнейшем при проведении острых (путем подкожной инъекции масляного раствора желтого фосфора в дозе 15 мг/кг массы тела) и хронических (путем перорального введения желтого фосфора в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 2 месяцев) опытов также было обнаружено усиление процессов перекисного окисления и хемилюминесцентных свойств тканей (Орманов, 1988). Образование перекисных радикалов происходило практически во всех органах и тканях, причем наибольшая скорость их накопления отмечена в гомогенатах легких и сердца. По интенсивности хемилюминесценции внутренние органы располагались в следующем порядке: сердце, легкое, мозг, желудок, почки и печень. В исследованиях, которые связаны с добавлением в биоматериалы (сыворотку, плазму крови, гомогенаты внутренних органов) желтого фосфора, плавиковой и фосфорной кислот, фосфорного ангидрида. как было установлено, наиболее «радикалообразующим» эффектом обладал желтый фосфор, а фосфорная кислота, фосфаты и плавиковая кислота только ингибировали хемилюминесценцию.

Стимулирующее влияние желтого фосфора на пероксидацию липидов во многом зависит от обеспеченности организма антиоксидантными компонентами пищи. Так, В. М. Сергеева (1986) показала увеличение скорости

накопления малонового диальдегида как в ферментативной, так и в неферментативной системе, и выявила повышенное содержание диеновых конъюгатов в микросомах печени по сравнению с контрольными данными. Опытным животным желтый фосфор вводился внутрижелудочно из расчета 0,3 мг/кг массы тела в 0,1% масляном растворе. При этом максимальное количество конечных продуктов липопероксидации выявлено у животных, содержащихся на рационе с дефицитом витаминов А, Е и С и ряда незаменимых аминокислот. В то же время насыщение рационов питания аскорбиновой кислотой, токоферолом и ретинолом оказало протекторный эффект при воздействии желтым фосфором. Аналогичный результат получен Л. В. Магдой (1986). Введение фосфолипидного препарата «Эссенциале» (в течение 15 дней в дозе 7 мг/кг массы тела) животным с экспериментальной фосфорной интоксикацией приводило к заметному уменьшению активации перекисного окисления в микросомах и эритроцитах.

Включение в комплекс терапевтических мероприятий токоферолацетата (по 300 мг/сут в течение 10 дней) ускорило нормализацию показателей пероксидации липидов в мембранах эритроцитов (Адилбекова, Бердыходжин, 1988) у больных с хронической фосфорной интоксикацией. За десять дней приема токоферола у больных с начальной степенью интоксикации содержание продуктов перекисного окисления липидов снизилось до нормы, в то время как у лиц, не применявших этот антиоксидант, количество малонового диальдегида и диеновых конъюгатов уменьшилось незначительно. При хронической фосфорной интоксикации умеренной и выраженной степени уровень конечных продуктов липоперексидации оставался достоверно выше и после антиоксидантной терапии. По мнению авторов, изменения процессов перекисного окисления в мембранах эритроцитов — патогномоничный признак интоксикации соединениями фосфора, активность которой возрастала пропорционально ее тяжести, а использование токоферола оправдано у больных с хронической фосфорной интоксикацией.

Обнаруженная Sbarra, Karnivsky (1959) способность фтора индуцировать окислительный взрыв в изолированных нейтрофилах обусловлена, как показано в дальнейшем Curnutte et al. (1979), увеличением потребления этими клетками кислорода, продукцией супероксидного анион-радикала и гидроперекиси водорода с участием НАД[•]Н, использованием глюкозы через гексозомонофосфатный шунт. Это явление не сопровождается фагоцитозом и дегрануляцией нейтрофилов и, по мнению Н. Dewald с соавт. (1979), связано с активацией мембраносвязанного фермента, катализирующего редукцию O₂ до O₂⁻ с использованием НАД[•]Н. Исследования О. А. Антонян (1980, 1982), В. В. Жирнова и В. Н. Окунева (1983) установили, что фтор индуцирует образование перекисей липидов. Накапливающиеся продукты перекисного окисления липидов вызывают повреждение мембран клеток и могут способствовать выходу в кровь энзимов цитоплазмы (Антонян, Арутюнян, 1980).

О. А. Антонян (1980) в условиях эксперимента изучено влияние хронической фтористой интоксикации и качественно различных пищевых рационов на процесс перекисного окисления липидов и связанную с ним антиоксидантную систему. При этом выявлено, что под токсическим воздействием ионов фтора повышается уровень липидных перекисей и угнетается антиокислительная активность тканей. С увеличением в структуре питания как растительного, так и животного жира эти нарушения усугубляются, и, наоборот, возрастание доли белка оказывает благотворный эффект, снижая уровень липидных перекисей и стимулируя антиокислительную активность тканей. Изменение антиокислительной активности тканей и процесса липопероксидации во всех органах и тканях коррелируется с трансформацией уровня содержания витамина Е и активности супероксиддисмутазы, участвующих, как известно, в регуляции перекисного окисления липидов в организме.

В частности, при применении высокожирового рациона с увеличенной долей как животного, так и растительного жира количество липоперекисей в мозге, печени и сыворотке крови возросло соответственно на 52—65, 73—104, 53—74% ; скорость липопероксидации— на 30—33, 31—40, 28—35%. Повышение уровня образования продуктов перекисного окисления липидов сопровождалось снижением уровня витамина Е в тех же органах и тканях на 42—49, 58—53, 52—56% и супероксиддисмутазной активности соответственно на 32—37, 31—37, 32—40%. При высокобелковом рационе картина значительно улучшилась, повышение содержания и скорости образования продуктов перекисного окисления липидов в тех же органах и тканях соответственно составило 25, 35, 27% и 15, 9, 14%. Уровень витамина Е снизился в среднем на 25, супероксиддисмутазная активность—на 14%. Дополнительное введение метионина незначительно снижает образование продуктов перекисного окисления липидов и способствует некоторому уменьшению расхода витамина Е (Антонян, 1980). Однако применение только метионина недостаточно для нормализации как уровня липопероксидации, так и содержания витамина Е.

В совместных исследованиях с Ж. К. Касымжановой (Мамырбаев, Касымжанова, 1988; Касымжанова, 1990) был изучен обмен витамина Е в условиях комбинированного воздействия фосфином и фтористым водородом на фоне разнохарактерного питания. Установлено, что фосфорная интоксикация приводит к нарушениям в обмене витамина Е, оказывая влияние на его депонирование в печени, способность тканевых липидов накапливать токоферол, субклеточное распределение, транспорт и экскрецию. При этом рационы, различающиеся содержанием витаминов и качественными особенностями белкового компонента, существенно модифицируют обмен токоферола в организме, воздействуя не только на его уровень в печени и эритроцитах, но и на накопление в липидах различных тканей и субклеточных фракций, а также влияют на транспорт и экскрецию. Обогащенный витаминами А, Е и С рацион оказал защитное

действие к токсическим эффектам фосфина и фтористого водорода. Обеспеченность тканей токоферолом, накопление его в тканевых липидах и динамика экскреции с мочой и калом подтверждают этот вывод. Изучение скорости накопления малонового диальдегида и активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) в условиях комбинированного воздействия фосфином и фтористым водородом свидетельствует о развитии окислительного стресса, связанного со снижением биологической доступности витамина Е и недостаточностью глутатионзависимой ферментной антиоксидантной системы.

Жидкофазное окисление липидов, являющееся типичным цепным процессом с вырожденным разветвлением, отличается чрезвычайно большой чувствительностью к самым незначительным изменениям в составе компонентов окисления, в концентрации ингибиторов или активаторов окисления (Эмануэль и др., 1965). При этом «антиоксидантный статус» организма может модифицироваться алиментарным путем. В связи с этим нам кажется правомерным рассматривать пищу как комплекс соединений про- и антиоксидантного действия, так как любое изменение в составе рациона (белковой, жировой, углеводной, витаминной и минеральной части) неизбежно ведет к нарушениям обменных процессов и биохимических механизмов, усиливающих или тормозящих свободнорадикальные реакции. Высказанная точка зрения подкрепляется тем, что нутриенты или их метаболиты в той или иной форме входят в состав инициаторов, катализаторов, ингибиторов, синергистов и других обязательных участников окисления липидов, определяющих в конечном итоге скорость инициации и разветвления цепи.

Особое положение среди большого класса природных антиоксидантов занимает витамин Е. Несмотря на то, что в последнее время развиваются представления о множественности функций токоферола в клетке, его роль как природного антиоксиданта не вызывает сомнений (Tappel, 1962, 1972; Бурлакова и др., 1975). Такой взгляд основывался на способности витамина Е препятствовать накоплению продуктов перекисного окисления липидов (Воскресенский и др., 1982; Бурлакова и др., 1982; Воронов, Лукиенко, 1983; Dougherty, Hoekstra, 1982; Turchetto, 1982).

Стационарный уровень протекания переокисления регулируется, как известно, взаимодействием систем ингибиторов и промоторов свободнорадикальных реакций, среди которых помимо витамина Е важны и другие пищевые ингредиенты. Соотнося их с антиокислителями биогенного происхождения, А. И. Журавлев (1975) разделил их на две группы — жирорастворимые и водорастворимые. К жирорастворимым биоантиокислителям относятся токоферол и его производные, витамины группы К и Р, фосфолипиды, лецитин и кефалин, билирубин и биливердин, коэнзим Q, некоторые стероиды. Группу водорастворимых биоантиокислителей составляют аскорбиновая, лимонная и никотиновая кислота, серосодержащие аминокислоты, катехины, бензойная кислота.

Участие витамина А в формировании структурно-функциональных свойств биологических мембран и в регуляции процессов перекисного окисления — задачи, которые еще не решены. Приведенная систематизация литературных сведений по данному вопросу (Спиричев, Конь, 1978; Халмурадов и др., 1980) показала, что ретинол и его производные в опытах *in vivo* и *in vitro* на модельных системах и биомембранах могут проявлять прооксидантные и антиоксидантные свойства.

Прежде чем остановиться на вопросах взаимоотношений биоантиоксидантов друг с другом, уместно было бы напомнить о том, что между отдельными пищевыми компонентами существует сложнейшая система взаимоотношений и взаимодействий, накладывающая свой отпечаток на течение обменных процессов и их регуляцию. Т. Ш. Шарманов (1974, 1979) убедительно доказал наличие взаимодействия между пищевыми компонентами, когда, с одной стороны, витаминный статус организма влияет на белковый обмен, а с другой — алиментарные протеины действуют на метаболизм и функцию витаминов. В условиях несбалансированного питания эти взаимоотношения приобретают иные особенности, обуславливающиеся спецификой функции и метаболических проявлений тех или иных нутриентов. Установленная закономерность, вероятно, носит общебиологический характер, определяя в какой-то мере и взаимоотношения биоантиоксидантов друг с другом.

Так, существующий антагонизм биоантиоксидантов проявляется в уменьшении их концентрации в тканях под влиянием избытка других антиоксидантов, превышающих необходимую для данной ткани антиоксидантную активность. Для биоантиоксидантов характерен также взаимопотенцирующий синергетический эффект, когда совместное действие двух веществ превышает простую сумму действия этих же веществ, примененных раздельно. Известно синергетическое действие аскорбиновой кислоты и рутина при лечении цинги и повышенной порозности сосудов. Это, вероятно, связано с преимущественным действием того или иного антиоксиданта на образование или разрушение перекисей, тем самым создается возможность регуляции ими же самими скорости расходования их в свободнорадикальных реакциях.

Есть также данные о прямом восстановлении из полуокисленной формы одного антиоксиданта другим, что обеспечивает многократное использование одного из них в перекисном окислении (Эмануэль, Лисюковская, 1961). Сего (1955) установил стабилизирующее влияние глутатиона, цистеина и тиамина на аскорбиновую кислоту. Вероятно, сульфгидрильные группы глутатиона и белков способны превращать дигидроаскорбиновую кислоту в аскорбиновую, сама же аскорбиновая кислота способствует восстановлению α -токофероксида в α -токоферол (Boyer, 1951).

Многие природные биоантиоксиданты находятся в окисленной (хинонной) и восстановленной (фенольной) форме. Только восстановленные формы, имеющие свободную гидроксильную группу, способны реагировать с

перекисными радикалами, окисленные практически не обладают антирадикальной активностью. Имея невысокий окислительно-восстановительный потенциал, аскорбиновая и лимонная кислоты зачастую выполняют синергетическую функцию, направленную на восстановление хинонных форм природных антиоксидантов (Губский, 1978; Эмануэль и др., 1965). В отличие от токоферолов, находящихся в липидах в фенольной форме и эффективно регулирующих скорость окисления липидов в мембранах, витамины группы К, убихиноны и другие присутствуют в липидах в хинонной форме. В случае недостатка токоферолов вышеперечисленные антиоксиданты могут переходить в фенольную форму и компенсировать дефицит витамина Е в реакциях перекисления липидов (Храпова, 1977; Бурлакова и др., 1979).

Подобного рода взаимодействие биоантиоксидантов сохраняется и в случае использования их в высоких дозах. Введение аскорбиновой кислоты в больших дозах снижает антиокислительный потенциал в тканях животных при нормальном уровне витамина Е, а гемолитическое и прооксидативное действие высоких доз витамина С нейтрализовалось увеличением уровня витамина Е (Chen, Chang, 1979). Выявлено, что гемолитическое действие высоких доз ретинола снимается на 96% введением цистеиона, глутатиона и аскорбиновой кислоты (Krishnamurty, Kartha, 1973). Однако повышение дозы аскорбиновой кислоты с 50 до 200 мг/мл усиливало гемолиз эритроцитов. Эффективность серосодержащих аминокислот в предотвращении развития состояния Е-авитаминоза показана в работе И. К. Строжа с соавт. (1977).

Отдельные нутриенты могут регулировать процессы перекисного окисления и участвовать в функционировании НАДФ·Н-зависимой системы окислительного гидроксилирования, которая тесно связана с ферментативным перекислением липидов, так как обе системы нуждаются в одинаковом кофакторе — НАДФ·Н-специфическом флавопротеиде. Дефицит рибофлавина (Pattel, Pawar, 1973) приводит к угнетению перекисного окисления липидов в печени крыс, что объясняется удалением им электронов с НАДФ·Н-зависимой цепи окислительного гидроксилирования (Арчаков и др., 1969).

Анализ собственных и литературных данных свидетельствует об участии отдельных пищевых компонентов как в инициации, так и в торможении цепных свободнорадикальных реакций перекисного окисления мембранных фосфолипидов. Такое качество факторов питания при условии интенсификации липопероксидации под воздействием фосфора, фтора и их производных обуславливает наличие тесной зависимости между механизмами токсического действия промышленных ядов и характером питания.

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Известно, что фосфор и фтор оказывают влияние на мембранные образования клетки. И. Тулеев (1984), оценив функциональное состояние митохондрий печени экспериментальных животных после фосфорной интоксикации (острая затравка желтым фосфором вызывалась внутрижелудочным введением 1% раствора из расчета 10 мг/кг массы тела однократно, а хроническая — пероральным введением 0,1% масляного раствора из расчета 1 мг/кг массы тела в течение 4 месяцев), выявил существенное изменение биоэнергетического состояния печени. Оно характеризуется снижением окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов, а также падением активности полиферментных систем. Причем их активность менялась разнонаправленно в зависимости от сроков интоксикации. Изменение активности таких внутримитохондриальных полиферментных систем, как НАД·Н-, сукцинат- и цитохром *c*-оксидазы, указывало на возникновение повреждений структуры мембран митохондрий печени под влиянием фосфора, которое связано с нарушением диффузий субстратов (НАД·Н, сукцинат и цитохром *c*) в активные центры соответствующих полиферментных систем. Кроме того, изменение проникновения экзогенного цитохрома *c* в мембраны также свидетельствует о нарушении прироста НАД·Н- и сукцинатаксидазы под влиянием цитохрома *c*.

По мнению И. Тулеева (1984), желтый фосфор подавляет дыхание в первые два месяца, а с третьего происходит его стимуляция, и скорость свободного дыхания превышает контрольные данные. Начиная со второго месяца интоксикации сопряженность процесса окислительного фосфорилирования нарушалась, что выражалось в снижении коэффициента эффективности фосфорилирования. По мере увеличения срока интоксикации (3 месяца затравки) повысилась скорость дыхания митохондрий, однако степень сопряженности окислительного фосфорилирования оставалась ниже контрольных значений. Рост дыхания и активности полиферментных систем митохондрий в последние месяцы фосфорной интоксикации рассматривается как адаптационный механизм, связанный с изменениями физико-химических свойств биомембран, в силу чего улучшается диффузия субстратов в активные центры энзимов.

Хроническая интоксикация желтым фосфором (внутрижелудочное введение 0,1% масляного раствора из расчета 0,3 мг/кг массы тела в течение двух месяцев) сопровождалась снижением содержания цитохромов P-450 и B₅ в микросомах печени, а также N-деметилазной и парагидроксилазной активности (Кулкыбаев, 1989). Параллельно с этим в микросомах печени наблюдалось увеличение содержания триглицеридов, свободного холестерина и его эфиров. Значительные сдвиги определялись и в фосфолипидном спектре мембран микросом: на фоне увеличения доли лизофосфатидилхолина происходило уменьшение количества фосфатидилэтанолами на и фосфатидилхолина. При

электронно-микроскопическом исследовании к концу четвертого месяца затравки фиксировали деструкцию мембран эндоплазматического ретикулума аппарата Гольджи.

Изменение проницаемости мембран лизосом и выход кислых гидролаз в цитоплазму клетки составляют важное звено в генезе развития экстремальных состояний и воздействии многочисленными мембранотоксинами. Изучая активность лизосомальных ферментов в сыворотке крови у рабочих фосфорного производства, Б. Н. Айтбембетов и С. М. Плешкова (1982) нашли ряд значительных изменений. В острых опытах на крысах воздействие желтого фосфора приводило к фазным изменениям активности ферментов лизосом (Кан, 1988). При этом свободная активность β -галактозидазы практически не менялась на протяжении всего эксперимента. Общая активность фермента в первые часы опыта также оставалась неизменной, через 8 ч после затравки она увеличилась на 46,6% по сравнению с контролем и оставалась на этом уровне до 28-го часа. Через 4 ч после введения фосфора процентное соотношение свободной активности фермента к общей (это величина стабильности лизосомальных мембран) возросло на 23,8% по сравнению с нормой. В последующие часы процентное соотношение оставалось повышенным, а к концу эксперимента было ниже контроля на 25,2%.

Изменение свободной активности (β -глюкозидазы фиксировалось на более ранних сроках исследования. Так, уже через час она повысилась на 23,7% по сравнению с контролем, в последующие часы приближалась к исходному значению, а через 16 ч после затравки была ниже контрольного уровня на 25,4%, к концу эксперимента была в пределах нормы. Общая активность β -глюкозидазы достоверно понизилась через 16 ч после затравки на 47% по сравнению с нормой, а в остальные сроки практически не отличалась от контроля. Отношение свободной активности β -глюкозидазы к общей в первые часы опыта оставалось без существенных изменений, затем к 8-му часу поднялось выше контрольного уровня на 28,3%, а к концу эксперимента было ниже на 35,5%. Активность кислой фосфатазы подверглась наименьшим изменениям при действии желтого фосфора. Так, значения ее свободной и общей активности не отличались от контрольных на протяжении всего опыта. Отношение свободной активности фермента к общей увеличивалось на 19,6% по сравнению с контролем через час после затравки, а в последующие сроки исследования не отличалось от нормальных значений.

Снижение активности каталазы в эритроцитах у больных с хронической фосфорной интоксикацией отмечают О. А. Тонкошкурова и К. М. Утегенова (1988). Падение каталазной активности в эритроцитах при экспериментальной фосфорной интоксикации и накопление конечных продуктов перекисного окисления, степень выраженности которых развивалась параллельно тяжести интоксикации, установлено Т. О. Орынбаевым с соавт. (1982). Экспериментальная фосфорная интоксикация сопровождалась снижением содержания АТФ и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах (Горбунов, Горбунова, 1988).

Особенности механизмов инициации и ингибции фтором ферментативной активности, а также токсические эффекты на процессы гликолиза и окислительного фосфорилирования во многом обусловлены влиянием данного галоида на мембранные структуры. Если учесть, что фтор образует наиболее прочные комплексы с такими ионами, как Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , и более того способен воздействовать на структуру фермента тогда, когда последний богат положительно заряженными лизиновыми и аргининовыми аминокислотными остатками, то становятся вполне объяснимыми феномены подавления активности мембраносвязанных ферментов. Так, ежедневное введение фтористого натрия в желудок в небольших дозах снижало активность $Na^{+}-K^{+}-ATP$ -азы почек (Suketa, Terui, 1980). Ежедневное введение фтористого натрия в дозе 10 мг/кг массы тела в желудок на протяжении 6 месяцев приводило к падению активности в мембранах эритроцитов кроликов $Na^{+}-K^{+}-ATP$ -азы с 0,17 до 0,14 нмоля в 1 ч/1 мг белка и повышению активности $Mg^{2+}-ATP$ -азы с 0,27 до 0,37 нмоля в 1 ч/1 мг (Jain, Susheela, 1987). В концентрации 96 мМ фтор ингибировал активность локализованных в щеточной кайме щелочной фосфатазы, сахарозы и γ -глутамилтранспептидазы соответственно на 41,59 и 73% (Shayia et al., 1986).

При исследовании действия фтора на дыхательные ферменты интактных митохондрий, выделенных из бобов, установлено, что наибольшей чувствительностью к фтору обладает сукцинатдегидрогеназа по сравнению, например, с малатдегидрогеназой, очищенные изоферменты которой вообще толерантны к фтору (Psenak et al., 1977). Авторы интерпретируют эти данные как результат нарушения интегральности митохондриальных мембран при воздействии галогена, поскольку сукцинатдегидрогеназа является мембраносвязанным ферментом, а малатдегидрогеназа локализована в матриксе. В концентрациях, меньше 1 мМ, фтор резко ингибирует ацил-карнитинзависимое окисление свободных жирных кислот (Garozzi et al., 1967), в то время как ацил-карнитинзависимый процесс в этих условиях не подавлялся. Это обусловлено тем, что фтор ингибирует пирофосфатазу матрикса митохондрий, в результате чего накапливающийся пирофосфат, в свою очередь, ингибирует ацил-КоА-синтетазу матрикса.

Метаболические сдвиги при фторной интоксикации, как правило, влекут за собой морфологические изменения в клетке, которые проявляются в распаде полисом на отдельные рибосомы и их субъединицы, дезорганизации миофибрилл и миофиламентов в миоцитах, уменьшении числа липидных включений и запасов гликогена, деструкции митохондрий. А. П. Авцыным и А. А. Жаворонковым (1981) дана ультраструктурная характеристика гепатоцитов при флюорозе. Так, уже через 30 мин после введения фторида натрия определилась мозаичность субмикроскопических нарушений. Наряду с нормальными встречались гепатоциты, которые претерпевали изменения. Хроматин ядра имел глыбчатое распределение с наклоном к маргинальному расположению. Отмечено очаговое просветление нуклеоплазмы, локальное расширение перинуклеарного пространства и

ядерных пор, набухание некоторых митохондрий с дезорганизацией и гомогенизацией крист. Одновременно встречены отежные митохондрии с дезагрегированными мембранами крист. В некоторых митохондриях обнаружены миелоноподобные структуры. Отдельные цистерны гранулярной эндоплазматической сети по сравнению с нормальными гепатоцитами были также расширены. Наблюдалась очаговая дегрануляция мембран гранулярной эндоплазматической сети. Подобные изменения ультраструктуры гепатоцитов сохранялись и при более длительных интоксикациях фтором. Однако после прекращения введения фторида натрия в восстановительном периоде происходит возвращение к норме выявленных изменений.

На современном этапе огромное внимание уделяется исследованиям, направленным на выяснение механизмов биохимической адаптации организма к пище и разного рода чужеродным соединениям на уровне организации клеточных мембран. Посредством изменения химической структуры и функции мембранных образований осуществляются основные биохимические реакции, характеризующие превращение не только отдельных нутриентов, но и чужеродных веществ, а также реализацию их конечных эффектов, определяемую природой того или иного антиалиментарного соединения. В указанном аспекте представляют интерес данные о комбинированном действии соединений фосфора и фтора на биологические мембраны в условиях разнохарактерного питания. В наших совместных исследованиях с Ш. С. Тажибаевым, Ф. Х. Тахтаевым (1986) и Ж. К. Касымжановой (1989) изучено состояние фосфолипидного компонента субклеточных мембран гепатоцитов при комбинированном воздействии фосфином и фтористым водородом на фоне различного питания.

Длительная ингаляционная заправка фосфином и фтористым водородом (соответственно дозы 0,15 и 0,75 мг/м³ в течение трех месяцев) на сбалансированном питании приводила к увеличению содержания сфингомиелина, фосфатидной кислоты и снижению концентрации фосфатидилэтаноламина в мембранах ядра. На фоне же несбалансированного питания сдвиги в фосфолипидном спектре исследуемых биомембран оказались более выраженными. Так, на фоне повышенного количества фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты выявлено снижение уровня сфингомиелина и монофосфоинозита. Фракции фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина оставались без каких-либо существенных изменений. Дополнительное введение витаминов А, Е, С и В₁ оказало защитное влияние, в результате чего сдвиги в фосфолипидном составе мембран ядра были весьма незначительными. Фосфолипидный состав мембран митохондрий подвержен воздействию как неблагоприятного фона питания, так и соединений фтора и фосфора. На фоне полноценного рациона ингаляционная заправка фтористым водородом и фосфином привела к увеличению фракций фосфатидилсерина, фосфатидилхолина, кардиолипина и монофосфоинозита, в то время как уровень фосфатидилэтаноламина был значительно снижен. В

условиях несбалансированного питания и при воздействии этими газами произошли не только количественные, но и качественные сдвиги в спектре митохондриальных фосфолипидов. Появилась фракция сфингомиелина, которая в норме отсутствует в мембранах митохондрий. Произошло некоторое снижение фракции фосфатидилсерина и фосфатидилхолина. В группе с дополнительным введением витаминов интоксикация соединениями фосфора и фтора не привела к выраженным сдвигам в структуре фосфолипидов. Обнаружено незначительное увеличение лишь фракции монофосфоинизитидов.

Обеспечение животных физиологически необходимым количеством витаминов и незаменимых аминокислот имело важное значение в организации фосфолипидного состава мембран эндоплазматического ретикулума печени и их устойчивости к воздействию фосфина и фтористого водорода. И вновь, как и в случае с ядерной и митохондриальной мембранами, наиболее лабильными и подверженными изменениям оказались фракции сфингомиелина, лизифосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина.

Дезинтеграция фосфолипидного компонента мембранных образований гепатоцита, выявленная нами при комбинированном воздействии фосфина и фтористого водорода на разнохарактерном питании, во многом обусловлена усилением процессов перекисного окисления. Об этом свидетельствует анализ спектра фосфолипидного состава внутриклеточных мембранных образований и накопление конечных продуктов липопероксидации. Как правило, неблагоприятные изменения в структуре питания и воздействие фосфина и фтористого водорода приводят к изменениям прежде всего тех фосфолипидных фракций, которые содержат в наибольшем количестве непредельные жирные кислоты — фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и кардиолипин. В то же время фракции липидов с большим количеством насыщенных жирных кислот увеличиваются.

В дальнейших наших работах (Тажибаев и др. 1985) установлено, что комбинированная острая заправка животных фосфином и фтористым водородом стимулировала АТФ-азную активность мембран саркоплазматического ретикулума миокарда (Табл. 9). Причем недостаток незаменимых аминокислот и витаминов оказал существенное влияние на ответную метаболическую реакцию изучаемых энзиматических систем. На полноценной диете наибольшее повышение активности транспортных АТФ-аз было найдено спустя 2 ч после острой заправки. Однако через 12 ч АТФ-азная активность снижалась, достигая контрольных значений спустя 24 ч.

**Таблица 9. Активность транспортных АТФ-аз
при разнохарактерном питании и острой загрузке крыс
фосфином и фтористым водородом (ммоль/Фн на 1 мг белка в 1 мин)**

Диета	Время после острой загрузки, ч	Ca ²⁺ + АТФ-аза	Mg ²⁺ + АТФ-аза	Общая АТФ-азная активность	Выход белка во фракции микросом, мг на 1 г ткани	Ca/АТФ
Полноценная	0	545±61	854±78	1937±113	1,2±0,2	0,24±0,05
	2	763±54	937±62	2342±97	1,2±0,1	0,91±0,04
		<0,05		<0,05		<0,05
	12	674±62	828±49	2186±82	1,1±0,1	0,79±0,06
Дефицитная по витаминам и незамени- мым аминокислотам	24	608±49	843±59	2098±59	1,1±0,2	0,77±0,04
	0	428±49	803±61	1814±98	1,0±0,2	0,57±0,08
	2	483±43	850±46	1872±63	1,0±0,2	0,60±0,03
	12	617±52	849±52	1980±77	0,9±0,1	0,69±0,05
Обогащен- ная витамина- ми	24	546±38	783±44	1860±78	1,0±0,1	0,62±0,06
	0	532±38	828±65	1893±87	1,1±0,2	0,72±0,04
	2	602±53	868±67	1954±105	1,2±0,3	0,78±0,08
	12	568±66	858±58	1885±71	1,1±0,2	0,70±0,06
	24	520±59	814±65	1902±83	1,1±0,2	0,60±0,04

Примечание. Достоверность дана при сравнении с соответствующей группой на полноценной диете.

В группе, где животные получали несбалансированное питание, активность Ca²⁺—АТФ-азы и общей АТФ-азы повышалась преимущественно к 12 ч после загрузки и снижалась к 24 ч. На обогащенной витаминами диете отмечалась некоторая стимуляция ферментативной активности к 2 ч после загрузки. Длительная загрузка фосфином и фтористым водородом не приводила к статистически значимым изменениям активности исследуемых АТФ-аз.

Известно, что эффективность работы ферментной системы транспорта кальция зависит не только от активности транспортных АТФ-аз, но и от способности саркоплазматического ретикулума удерживать во внутреннем объеме ионы кальция, т. е. от проницаемости мембраны. В этой связи нами изучен фосфолипидный состав мембран саркоплазматического ретикулума миокарда крыс при разнохарактерном питании и воздействии фосфином и фтористым водородом (Табл. 10). Неполноценное питание приводило к снижению содержания фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина в мембранах саркоплазматического ретикулума как при расчете процентного содержания неорганического фосфора, так и при его расчете на 1 мг микросомального белка. Фракции фосфатидилхолина и монофосфоинозотида практически не изменялись. Длительная загрузка животных фтористым водородом и фосфином на полноценном питании снизила содержание фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина, тогда как количество фракции

монофосфоинозотида, напротив, несколько повысилось. В условиях неполноценного питания обнаруживается совершенно иная картина: увеличение фосфатидилсерина сопровождается снижением доли фосфатидилхолина при неизменяющихся значениях монофосфоинозотида и фосфатидилэтаноламина. Лишь при пересчете неорганического фосфора на 1 мг белка содержание фракции фосфатидилэтаноламина несколько уменьшается. Затравка газами на обогащенной витаминами диете также приводила к снижению содержания фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина, однако эти изменения менее выражены по сравнению с таковыми в обеих вышеуказанных группах.

Таблица 10. **Фосфолипидный состав мембран СР миокарда крыс при разном характере питания и длительной затравке фтористым водородом и фосфином.**

Диета	Группа животных HF	ФС		ФХ		МФИ		ФЭА	
		% $\pm$ Р	м кг Р на 1 мг белка	% Р	м кг Р на 1 мг белка	% Р	м кг Р на 1 мг белка	% Р	м кг Р на 1 мг белка
Полноценная	Контроль Опыт (затравка)	11,8 $\pm$ 0,8	0,49	58,5 $\pm$ 2,9	2,42	8,7 $\pm$ 0,9	0,36	21,0 $\pm$ 2,8	0,86
		8,5 $\pm$ 0,5 P < 0,05	0,38	56,2 $\pm$ 3,4	2,51	9,4 $\pm$ 0,7	0,42	25,9 $\pm$ 3,1	1,15
Дефицитная по витаминам и незаменимым аминокислотам	Контроль Опыт	8,4 $\pm$ 0,9	0,29	61,2 $\pm$ 3,3	2,12	10,7 $\pm$ 1,4	0,37	19,6 $\pm$ 1,8	0,68
		13,2 $\pm$ 1,7 P < 0,05	0,37	56,7 $\pm$ 3,2	1,58	10,7 $\pm$ 0,9	0,30	19,4 $\pm$ 1,6	0,54
Обогащенная витаминами	Контроль Опыт	12,0 $\pm$ 0,08	0,46	55,6 $\pm$ 2,9	2,11	8,60 $\pm$ 0,6	0,33	23,8 $\pm$ 1,7	0,91
		10,3 $\pm$ 0,6	0,40	60,3 $\pm$ 3,5	2,33	9,1 $\pm$ 0,5	0,35	20,2 $\pm$ 1,3	0,78

Для мембран, относящихся к кооперативным системам, характерна связь структуры с функцией. Последняя, в свою очередь, тесно связана с физико-химическими свойствами и составом основных компонентом мембран — липидов и белков. Как известно, Ca^{2+} — АТФ-аза саркоплазматического ретикулума — интегральный белок, чья активность определяется степенью ненасыщенности жирно-кислотных остатков окружающей его липидной матрицы (Каган и др., 1982). Поэтому уменьшение активности Ca^{2+} — АТФ-азы, обнаруженное нами на фоне несбалансированного питания, во многом обусловлено изменением жирно-кислотного состава фосфолипидов мембран, о чем свидетельствует снижение тех фракций фосфолипидов, которые богаты непредельными жирными кислотами. Исследование состояния перекисного окисления при заданных условиях опыта выявило усиление липопероксидации и накопление малонового диальдегида. При этом не исключена возможность

формирования «перекисных кластеров», которые, повышая гидрофильность мембран, могут служить причиной увеличения их проницаемости для ионов кальция.

Нарушение транспорта кальция саркоплазматическим ретикуломом, вызванное ингибированием Ca^{2+} —АТФ-азы или увеличением проницаемости мембраны, неизбежно приводит к разобщению электромеханического сопряжения и конечном счете к нарушению сократительной активности мышц. Известно, что при Е-авитаминозе снижается возбудимость мышечного волокна, увеличивается содержание в клетке и субклеточных структурах ионов Ca^{2+} , нарушается способность клетки удерживать внутриклеточные компоненты: K^+ , белки-ферменты (Рыбальченко, Курский, 1977). Изучение этими авторами липидного состава и АТФ-азной активности саркоплазматического ретикулула и сарколеммы скелетных мышц при Е-авитаминозе выявило следующее: в обеих мембранных структурах значительно повышается уровень холестерина, тогда как в содержании фосфолипидов направленность изменений прямо противоположная. Если в саркоплазматическом ретикуле дистрофических мышц доля фосфатидилхолина уменьшается, а фосфатидилсерина увеличивается, то в сарколемме, наоборот, содержание фосфатидилхолипа возрастает, а фосфатидилсерина снижается. Кроме того, повышается содержание сфингомиелина. Показано также, что в сарколемме дистрофических мышц ослабляется активность транспортной Na^+ — K^+ — АТФ-азы, а в саркоплазматическом ретикуле уменьшается Mg^{2+} —АТФ-аза. Предполагают, что изменения именно в фосфолипидном составе определяют специфичность наблюдаемых при Е-авитаминозе изменений в активности АТФ-азных систем саркоплазматического ретикулула и сарколеммы и в связанном с ними ионном транспорте.

Саркоплазматический ретикулум сердечной мышцы в значительной степени отличается от таковых скелетных мышц. Отличия касаются морфологических особенностей строения белкового и липидного состава мембран ретикулула, скорости аккумуляции и Ca -емкости везикул (Есырев, 1983). Специфическая черта сердечного саркоплазматического ретикулула определяется его чувствительностью к цАМФ и протеинкиназе (Воробец и др, 1984; Tada, Kolz, 1982). Транспортная Ca^{2+} —АТФ-аза и система активного транспорта Ca^{2+} в микросомах сердечной мышцы активируются опосредованно: в большей степени при помощи цАМФ-зависимого фосфорилирования и в меньшей — кальмодулинзависимого фосфорилирования. Субстратом обоих путей фосфорилирования является кислый липопротеид—фосфоламбан. Данный эффект кальмодулина не проявляется в скелетных мышцах (Глебов, Крыжановский, 1983).

Кроме того, физиологически повышенная чувствительность сердечной мышцы к воздействию катехоламинов и несбалансированное питание также предопределяют зависимость функционирования кальцийтранспортирующей системы миокарда от регулирующего влияния циклических нуклеотидов. Последние, обеспечивая функционирование протеинкиназ и протеинфосфатаз,

играют исключительно важную роль в функционировании кальциевого насоса. С учетом стимулирующего влияния фторидов на аденилатциклазные системы (Федоров, 1979) активацию транспортных АТФ-аз саркоплазматического ретикулума миокарда в условиях комбинированного воздействия фтористым водородом и фосфином можно объяснить возрастанием количества цАМФ, тем более что в сердечной мышце различных млекопитающих наиболее высокая активность аденилатциклазы наблюдается во фракции саркоплазматического ретикулума (Sulakhe, Dhalla, 1973). Зависимая от цАМФ протеинкиназа фосфорилирует белки саркоплазматического ретикулума, что сопровождается значительным усилением Ca^{2+} — АТФ-азной активности и способности поглощать кальций. Наличие в саркоплазматическом ретикулуме аденилатциклазной, протеинкиназной и фосфопротеинфосфатазной активности (Singh, 1982) дает основание предположить, что изменение состояния указанных ферментов может модулировать активность транспортных АТФ-аз и Ca^{2+} -транспортирующую функцию микросом.

Биохимическими и гистохимическими методами исследований показано, что фтористые производные оказывают значительное влияние на активность транспортных АТФ-аз мембранных образований миокарда крыс. Причем Ca^{2+} — АТФ-аза более чувствительна, чем Na^{+} — K^{+} — АТФ-аза (Dierkes-Tusek et al., 1984). Нарушение активности транспортных АТФ-аз при воздействии фторидов выявлено и на мембранных образованиях эритроцитов (Suketa et al., 1976), митохондриях легких (Suketa et al., 1977), митохондриях печени (Мирошниченко, Жильская, 1975). Р. В. Ribotta с соавт. (1982) обнаружили влияние желтого фосфора на активность энзимов плазматической мембраны гепатоцитов. При этом активность Na^{+} — K^{+} — АТФ-азы и 5-нуклеотидазы, увеличенная в первые часы после интоксикации желтым фосфором, постепенно возвращалась к норме.

Итак, реализация токсического действия фосфора, фтора и их производных сопряжена с определенными перестройками в структуре и функции биологических мембран. Характер питания, обеспеченность необходимыми нутриентами играют исключительно важную роль в усилении или же ослаблении мембранотоксических свойств этих промышленных ядов. Всякого рода дисбаланс в витаминном и микроэлементном составе, белковом и жировом компоненте может приводить к повреждению мембранных образований и нарушению функционирования транспортных ферментных систем (Шарманов и др., 1985; Russanov et al., 1985; Taylor et al., 1988). Проведенные исследования указывают на наличие теснейших взаимоотношений и взаимодействия между характером питания и реализацией токсических эффектов фосфора, фтора и их производных.

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА И ОБМЕН ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ ПРИ РАЗНОХАРАКТЕРНОМ ПИТАНИИ И ВОЗДЕЙСТВИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ФОСФОРА И ФТОРА

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА

Возникающие при фосфорной интоксикации многочисленные обменные нарушения, повреждения биологических мембран могут повлиять на напряжение функций отдельных органов и систем и приводить к развитию разнообразных патологических процессов. В генезе возникающих нарушений важную роль играют защитноприспособительные или адаптивные реакции и в первую очередь со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы. Изучение функционального состояния коры надпочечников у работающих производств желтого фосфора выявило изменения глюкокортикоидной, андрогенной и минералокортикоидной функций надпочечников, носящих фазовый характер (Юсупова, 1985). Уже у практически здоровых рабочих наблюдалось умеренное снижение концентрации кортизола в сыворотке крови ($2,33 \pm 0,18 \cdot 10^{-4}$, при контроле $2,88 \pm 17 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/л). При этом более отчетливые сдвиги обнаружены у рабочих со стажем от 5 до 10 лет и свыше 10 лет. У малостажированных здоровых рабочих существенных изменений в содержании кортизола не отмечено. В группе лиц с «подозрением» на интоксикацию в первые годы работы с фосфором наблюдалась лишь тенденция к снижению содержания кортизола в сыворотке крови, с увеличением стажа работы уровень кортизола снижался. Наряду с глюкокортикоидной страдает и минералокортикоидная функция коры надпочечников, преимущественно характеризующаяся понижением уровня альдостерона в крови у стажированных рабочих.

Более выраженное снижение концентрации в сыворотке крови отмечено у больных с хронической фосфорной интоксикацией легкой и средней степени тяжести. Наряду с уменьшением концентрации кортизола в крови наблюдалось снижение экскреции с мочой продуктов его превращения — свободных, суммарных и связанных форм 17-оксикортикостероидов (Юсупова, 1985). Полученные данные свидетельствуют об угнетении глюкокортикоидной функции коры надпочечников, которое нарастает при появлении признаков интоксикации фосфором и по мере ее утяжеления. Понижение концентрации

альдостерона в крови у больных с хронической фосфорной интоксикацией, сдвиги в электролитном составе плазмы крови — это характерные признаки угнетения минералокортикоидной функции коры надпочечников.

Как известно, функционирование коры надпочечников осуществляется при постоянном контроле и участии адренокортикотропного гормона. Т. Юсуповой (1981) показано, что у практически здоровых рабочих фосфорного производства наблюдается тенденция к снижению уровня этого гормона в крови. У лиц с «подозрением» на хроническую фосфорную интоксикацию уровень адренокортикотропного гормона возрастал и во всех стажевых группах был выше, чем в контроле. Небольшое повышение его секреции выявлено у больных легкой степени, а у больных средней тяжести показатели близки к контрольным. Если у лиц контрольной группы адреналиновая и инсулиновая нагрузки вызвали усиленное образование гормонов в коре надпочечников, то у больных с фосфорной интоксикацией различной степени тяжести подобного типа реакции не отмечены. По мнению автора, у этой категории больных присоединяются еще функциональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе.

Поскольку фосфорная интоксикация сопровождается развитием токсического гепатита, то нарушение функции печени не может отразиться на метаболизме кортикостероидных гормонов. В. М. Макотченко, А. И. Клейнер (1984) изучили функциональное состояние коры надпочечников при хроническом гепатите токсико-химической этиологии. Наряду с умеренным снижением антитоксической, углеводной, белково-синтетической, экскреторной функций они установили нарастание гипофункции коры надпочечников по мере прогрессирования гепатита. Большое значение в развитии гипокортицизма при интоксикации фосфором имеют нарушения функционального состояния и взаимоотношения щитовидной, половых желез, симпатoadреналовой системы, а также обмена циклических нуклеотидов и нейромедиаторов.

Оценка функционального состояния щитовидной железы при воздействии основных вредностей фосфорного производства показала следующее. Если у нестажированных рабочих в сыворотке крови содержание общего и свободного тироксина и тиреотропного гормона не имеет существенной разницы с контролем, то уровень трийодтиронина значительно повысился. По мере увеличения стажа работы на фосфорном заводе уровень общего и свободного тироксина значительно снизился, а концентрация тиреотропного гормона повысилась, что свидетельствует о снижении функциональной активности щитовидной железы (Черниковская, 1981). В эксперименте, как и при клиническом обследовании щитовидной железы, отмечена фазность: при начальном контакте с желтым фосфором функция щитовидной железы повышается, а по мере увеличения срока пребывания животных на фосфорном заводе (условия натурального эксперимента) снижается.

Хроническая фосфорная интоксикация приводит к значительным гормональным сдвигам. Так, у больных с «подозрением» на интоксикацию

отмечается падение уровня тироксина и соответственно повышение тиротропина в сыворотке крови по сравнению с показателями практически здоровых групп рабочих (Черниковская, 1983). По мере отягощения хронической фосфорной интоксикации концентрация тироксина в сыворотке крови еще более снижается, при этом уровень тиреотропного гормона нарастает, что указывает на прогрессирующее угнетение функциональной активности щитовидной железы. Данные о снижении содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных при неизменном характере поглощения йода-131 позволяют предполагать, что поражение щитовидной железы при интоксикации происходит на уровне органической фазы гормонообразования.

Со стороны инкреторной функции поджелудочной железы также определен ряд изменений. Так, повышение базального уровня иммунореактивного инсулина отмечено у рабочих со стажем 5, 5—10 и свыше 10 лет. Средние величины содержания сахара в крови у всех обследованных лиц находятся в пределах нормы, принятой при определении ортотолуидиновым методом. У больных с подозрением на хроническую фосфорную интоксикацию также отмечается достоверное повышение базального уровня иммунореактивного инсулина. Увеличение этого компонента выявлено и у больных с установленным диагнозом хронической фосфорной интоксикации (Курмашев, 1981). Более значительные нарушения со стороны инкреторной функции поджелудочной железы обнаружены при проведении теста толерантности к глюкозе. При параллельном определении гликемии и инсулинемии после нагрузки, 100 г глюкозы у больных с хронической фосфорной интоксикацией установлено, что уровень сахара в крови и иммунореактивного инсулина сыворотки крови не возвращался к исходной величине в течение двух часов. Указанные нарушения свидетельствуют о снижении резервных функциональных возможностей инкреторного отдела поджелудочной железы.

Обследование группы рабочих фосфорного производства показало, что изменения в системе гипофиз — гонады, приводящие к нарушениям гормонального баланса и сексуальной функции, зачастую возникают еще до развития явных симптомов хронической фосфорной интоксикации и резко прогрессируют на фоне ее клинических проявлений (Косенко, 1983). По мере отягощения течения заболевания все более глубокие нарушения развиваются на ранних стадиях копулятивного цикла и неуклонно ухудшаются ее параметры реализации половой функции. Продолжает изменяться и гормональный профиль. Содержание тестостерона в крови лиц с «подозрением» ниже, чем у практически здоровых рабочих, но заметно ниже, чем у больных с установленным диагнозом хронической фосфорной интоксикации. Концентрация гонадотропинов продолжает нарастать у лиц с «подозрением», и в меньшей степени она усиливается у больных с легкой формой интоксикации; при более тяжелом течении заболевания концентрация начинает снижаться. По мнению автора, вредные факторы фосфорного производства оказывают повреждающее действие на генеративные и инкреторные

элементы семенников при сохранении функциональной способности гипофиза. Иными словами, под воздействием фосфора и его соединений развивается первичный гипогонадизм токсического генеза, что подтверждается отрицательными результатами проб с хориогонином.

Изучение состояния симпатoadреналовой системы у больных с хронической фосфорной интоксикацией выявило повышение ее тонуса и реактивности как за счет адреналового, так и за счет медиаторного звеньев, а также истощение резервных возможностей и извращенную реакцию на функциональные нагрузки. У таких больных отмечаются изменения, выражающиеся в увеличении экскреции катехоламинов в вечернее и ночное время. При введении адреналина здоровым и больным обнаружены следующие изменения: у здоровых — экскреция адреналина и диоксифенилаланина повысилась, экскреция норадреналина снизилась, а дофамина существенно не изменилась; у больных экскреция адреналина и норадреналина увеличилась, диоксифенилаланина снизилась, а дофамина оставалась без изменений (Тихонов и др., 1989). Такие отклонения указывают на то, что при воздействии на организм вредных факторов фосфорного производства происходит повышение резистентности симпатoadреналовой системы в основном за счет активации медиаторного звена. Снижение же экскреции предшественника катехоламинов — диоксифенилаланина — свидетельствует об истощении резервных возможностей симпатoadреналовой системы у больных с хронической фосфорной интоксикацией.

Как известно, нейромедиаторный обмен играет исключительно важную роль в нормальном функционировании центральной и периферической нервной системы и, естественно, не может не повлиять на сдвиги в эндокринной системе и на течение хронической фосфорной интоксикации. Обследование лиц с разной степенью тяжести интоксикации показало, что во всех группах больных содержание ацетилхолина в крови достоверно снижается (Шеремет и др., 1986). Падение уровня данного нейромедиатора во многом обусловлено ингибированием активности холинэстеразы соединениями фосфора (Тихонов и др., 1979) и снижением активности изоцитратдегидрогеназы (Некрасова и др., 1987). Угнетение активности последнего сопровождается накоплением количества лимонной кислоты и невозможностью ее использования для синтеза ацетилхолина. Авторы считают, что увеличение экскреции норадреналина с мочой может происходить за счет активации процесса декарбоксилирования предшественника норадреналина — дофамина. Накапливающиеся в организме неорганические фосфаты используются для образования кофактора пиридоксальфосфата, который, в свою очередь, активирует процесс образования дофамина. Кроме того, увеличение содержания в тканях АТФ и других адениловых нуклеотидов создает благоприятные условия для усиленного синтеза норадреналина при воздействии вредных факторов фосфорного производства. Концентрация серотонина в крови как у стажированных рабочих фосфорного завода, так и у больных возрастает (Шеремет и др., 1986).

Длительная ингаляционная затравка крыс-самцов фосфином ($0,32 \text{ мг/м}^3$ ежедневно по 4 ч в день в течение 4-х месяцев) приводила к дистрофическим изменениям со стороны надпочечников, семенных пузырьков и экзокринного аппарата поджелудочной железы. При гистологическом исследовании гипофиза в конце затравки выявлено полнокровие ткани, отечность и разрыхление стромы передней доли. В надпочечниках к концу второго месяца затравки обнаружено утолщение клубочковой зоны по сравнению с контролем, в протоплазме небольшого числа клеток — мелкие вакуоли. В пучковой и сетчатой зонах коры выявлено полнокровие капилляров: протоплазма клеток мозгового слоя приобрела слабовыраженную зернистость. С увеличением срока затравки в надпочечниках развивается паренхиматозно-липоидная дистрофия. В клетках клубочковой зоны усилилась вакуолизация, появились гипертрофированные клетки, некоторые клетки претерпевают жировое перерождение. Зернистость клеток мозгового слоя надпочечников стала более выраженной, в протоплазме образовались мелкие вакуоли, границы клеток нечеткие, в некоторых отсутствуют ядра (Косенко и др.

В ткани поджелудочной железы через два месяца после затравки отмечены гиперемия и расширение капилляров островков Лангерганса. К концу затравки в протоплазме экзокринных клеток железы появились слабовыраженная зернистость и вакуолизация, ядра некоторых клеток смещены на периферию, что можно расценить как развитие дистрофических изменений. В семенниках на ранних сроках затравки патологических сдвигов не выявлено. К концу эксперимента у подопытных животных встречаются каналцы с истончением эпителиальной выстилки до 2—3 слоев вместо 4—5 в контрольной группе. Наблюдается отрыв эпителия от базальной мембраны, уменьшение числа каналцев с наличием зрелых сперматозоидов в просвете. В некоторых клетках Лейдига появилась зернистость. Но наряду с этим во всех сроках затравки в большинстве каналцев сохраняется выстилка и в просветах видны зрелые сперматозоиды (Косенко, и др., 1979).

При подостром и хроническом отравлении экспериментальных животных дифосфидом трехвалентного цинка и фосфидом трехвалентной меди во внутренних органах обнаруживаются дистрофические изменения, в частности семенниках. В крови отмечается повышенное содержание инсулина, трийодтиронина, пролактина, а концентрации тестостерона и лютеинизирующего гормона оказались ниже контрольных значений (Филов, 1989). Воздействие дыма пиротехнических смесей, содержащих красный фосфор (содержание красного фосфора составляло 95—97% в смесях), приводило к выраженным морфологическим изменениям не только со стороны гортани, трахеи и легких, но и почек, поджелудочной железы и надпочечников (Marrs, 1984).

В патогенезе промышленного флюороза большую роль играют нарушения центральной нервной и эндокринной систем, в частности системы гипофиз — кора надпочечников (Гирская, 1967; Богданов, Гембицкий, 1975). Почти у всех обследованных отмечено состояние гипокортицизма в связи с

понижением функции передней доли гипофиза. С этим связываются такие симптомы флюороза, как адинамия, стойкая артериальная гипотония, гипогликемия, гиохлоремия и другие. В качестве доказательства способности фтора подавлять функцию аденогипофиза приводится факт непереносимости больными флюорозом кортикостероидных гормонов. В то же время лечение больных АКТГ нормализовало некоторые нарушенные функции, в частности экскрецию 17-кетостероидов. Значительные изменения функции коркового вещества надпочечников у больных флюорозом отмечает и В. М. Колмогорцева с соавт. (1979). При этом если в начальной стадии определяется повышение экскреции кортикостероидных гормонов, то с утяжелением заболевания продукция и выделение этих гормонов снижаются.

Проведенные В. И. Циприян (1967) экспериментальные исследования полностью согласуются с клиническими наблюдениями. У крыс, получавших в течение двух лет воду с повышенным содержанием фтора (15 мг/л), установлено понижение экскреции 17-кетостероидов. Введение этим животным АКТГ сопровождалось увеличением выделения с мочой 17-кетостероидов, но оно было примерно в три раза меньше, чем в контроле. Длительная интоксикация животных фторидом натрия сопровождалась волнообразными изменениями морфологической картины коры надпочечников. Так, на начальной стадии интоксикации морфологические признаки напряжения функционального состояния коры надпочечников проявились в полнокровии, диффузно-очаговой делипидизации коры, исчезновении субклубочковой суданобной зоны, формировании внутриорганных и внутрикапсулярных аденоматозных структур, во включении островков клеток коры в вещество мозгового слоя (Авцын, Жаворонков, 1981). Последующие сроки интоксикации (после 5 недель) характеризовались функциональным «истощением» коры и морфологически выражались в истончении коры и всех составляющих ее зон, диффузной делипидизации, отсутствии суданобной субклубочковой зоны, неравномерном распределении «темных» клеток, наличии микронекрозов, отсутствии формирования новых внутриорганных аденоматозных структур (но в наличии последних в капсуле), а биохимически — в снижении содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках.

На экспериментальных и домашних животных при интоксикации фтором также были выявлены морфологические нарушения в надпочечниках вплоть до дистрофических изменений (Cohrs, 1941, Ogilvie, 1953; Wadhwani, Ramaswamy, 1953). А. М. Розенцвайг и Г. Е. Потеряева (1961) обнаружили уменьшение аскорбиновой кислоты в надпочечниках животных, вдыхавших пыль гранулированного суперфосфата в течение трех часов в дозе 70—120 мг/м³. В дальнейшем этот вывод подтвердили Rao, Susheela (1979), установившие, что длительное поступление фторида натрия (50 мг/кг) в организм кроликов через пищеварительный тракт приводит к значительному снижению в клетках коркового и мозгового вещества надпочечников содержания аскорбиновой кислоты и уменьшению активности 3 β -гидрокси- Δ^5 -стероиддегидрогеназы.

Как известно, этот фермент катализирует начальную стадию превращения холестерина в кортикостероиды.

Высокий параллелизм во встречаемости эндемического зоба и зубного флюороза, выявленный рядом исследователей (Wilson, 1941; Siddiqui, 1969), свидетельствует о химическом родстве элементов группы галогенов — фтора и йода. Это объясняет влияние фтора на йодный обмен в организме, в частности на функциональную активность щитовидной железы. Описание зобной эндемии в очаге флюороза при относительно высоком уровне йода в природных компонентах окружающей среды и продуктах питания приводит Б. А. Айдархамов (1973). В то же время С. Н. Черкинский, Р. М. Заславская (1956), Р.Д. Габович (1957), Н. В. Вержиковская (1959) показали, что природные концентрации фтора питьевой воды в этиологии эндемического зоба не имеют значения.

Влияние кальция и фтора питьевой воды на функцию щитовидной железы показано Г. М. Раховым (1964). В частности, им установлено, что 340 и 1000 мг/л бикарбоната кальция в питьевой воде сопровождались увеличением веса щитовидной железы, снижением содержания общего йода в крови, в щитовидной железе и гистологической картиной, характерной для ее повышенной функции. Угнетение функции щитовидной железы определялось при дозе фтора в питьевой воде 15 мг/л и одновременной недостаточности йода. Выраженность зобной эндемии коррелировала с жесткостью воды и содержанием фтора (Day, Powell-Jackson, 1972), причем уровни магния коррелировали с частотой зоба более тесно, чем уровни кальция. Это свидетельствует о том, что избыток фтора в окружающей среде в комплексе с дисбалансом других макро-микроэлементов может быть зобогенным фактором.

Высокие дозы фтора вызывали, гиперплазию и дегенерацию щитовидной железы (Domzalska, 1966). Замедление гормонообразовательной функции щитовидной железы в условиях фтористой интоксикации отмечают К. Ч. Чуваков с соавт. (1971). В дальнейшем К. К. Хусаинова с соавт. (1971), V. De Grandi (1970), T. Burgi с соавт. (1984), K. Siebeuhung с соавт. (1984) показали торможение различных стадий биосинтеза гормонов щитовидной железы под воздействием фтора. Использование патогистологических, морфометрических и электронно-микроскопических методов исследования позволило выявить, что в щитовидной железе под влиянием фторидов наблюдались дистрофические изменения фолликулярного эпителия и ретенция коллоида (Авцын, Жаворонков, 1981; Okayasu et al., 1985).

В литературе имеются также сведения о вовлеченности в патологический процесс при фтористой интоксикации паращитовидных желез. J. Callam (1935) установил, что при воздействии на организм небольших доз фтора определяется гиперреактивность паращитовидных желез. В крови овец, подвергавшихся месячной загрузке фторидом натрия в дозе 200 мг/л питьевой воды, найдено пятикратное повышение содержания паратгормона (Faccini, 1969). Фтор, обладая высокой реакционной способностью и повышенным сродством к кальцию, при одномоментном повышенном поступлении в

организм вызывает кратковременную гипокальциемию, которая и служит пусковым механизмом гиперреактивности паращитовидной железы. V. Waldbott (1963) рассматривает гипокальциемию как симптом острого отравления фтором. В то же время ряд исследователей не находят каких-либо изменений в концентрации кальция в сыворотке крови (Андреева, 1957; Красовский, 1959; Faccini, Care, 1965).

R. H. Srivastava с соавт. (1989), наблюдая лиц одной семьи, страдающих флюорозом, отметили ряд интересных моментов. В сыворотке крови матери и ее детей (8, 10, 15 и 18 лет), страдавших скелетной формой флюороза, концентрация фторидов колебалась от 15 до 23,5 мМ. Концентрация общего и ионизированного кальция в сыворотке крови была в пределах нормы у всех детей и ниже нормы у матери. Отмечена повышенная концентрация паратиреоидного гормона в сыворотке крови всех обследуемых. У матери одновременно со снижением уровня кальция выявлено понижение концентрации 25-гидроксивитамина Д и 1,25-дигидроксивитамина Д в крови. Все дети имели повышенный уровень паратгормона, несмотря на нормальные уровни общего, ионизированного кальция и метаболитов витамина Д. Концентрация остеокальцина (маркер активности остеобластов) и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови заметно увеличены у всех обследуемых.

При интоксикации фторидами и поджелудочная железа не остается интактной, в ней возникают нарушения, которые можно расценивать как фторную панкреопатию (Авцын, Жаворонков, 1981). Выраженные морфологические изменения в поджелудочной железе при воздействии фторидами отмечают S. Ogilvie (1953), N. Slesinger, H. Tusl (1969). Выявлено (Беренштейн, 1945; Handler et al., 1946), что острые и подострые интоксикации фтором приводили к резкому увеличению уровня сахара в крови и снижению содержания гликогена в печени и мышцах. По результатам обследования рабочих предприятий, производящих фосфорные удобрения, среди которых были лица с большой и небольшой продолжительностью контакта с фтористыми соединениями, V. Szymanaka с соавт. (1978) установили, что соединения фтора являются диабетогенным фактором. По их мнению, повышение активности в крови фосфогексоизомеразы — один из ранних симптомов нарушений углеводного обмена.

Подкожное и внутривенное введение крысам водных растворов фторида натрия приводило к гипергликемии (McGown, Suttie, 1977). Причем повышение содержания глюкозы в крови и его продолжительность находились в прямой зависимости от количества поступившего фтора в организм. Фторид натрия, как показали наблюдения N. Garet с соавт. (1981), ингибирует синтез инсулина и одновременно стимулирует поступление в кровь адреналина, концентрация которого возросла в пять раз, а норадреналина — в полтора раза. Повышение концентрации, глюкозы в сыворотке крови крыс, которым вводили фтор, связано с возрастанием активности глюкозо-6-фосфатазы в печени и почках (Suketa et al., 1985). Удаление у этих животных щитовидной и

паращитовидной желез не предотвращало нарастания концентрации глюкозы в крови после затравки фтором.

В литературе описаны случаи влияния фтора и его неорганических соединений на аденогипофиз. Прогрессирующее снижение функции базофилов и ацидофилов, сопровождающееся угнетением гонадотропной и тиреотропной функций, установлено А. П. Авцыным и А. А. Жаворонковым (1981). В то же время Н. Domzalska (1966), напротив, отмечает повышение тиреотропной и адренотропной функций аденогипофиза. В исследованиях Colombini с соавт. (1969) вообще не отмечено ни структурных, ни функциональных изменений со стороны гипофиза у экспериментальных животных, которым вводился фтор.

Фтористая интоксикация сопровождается вовлечением в патологический процесс и половых желез. У мышей, употреблявших для питья воду, содержащую 500 или 1000 мг/л фторида натрия в течение 60 и 90 сут, отмечено отсутствие созревания и дифференцирования сперматозоонов, уменьшение числа семенных канальцев и некротические изменения в них. При использовании максимальной дозы фторида натрия сперматогенез прекращался полностью (Kour, Singh, 1980). В моче рабочих-мужчин криолитового и алюминиевого заводов обнаружено снижение экскреции тестостерона на фоне повышенного содержания эпитестостерона, андростендиона, эстрогена, эстрадиола и суммарных эстрогенов (Токарь, 1981). В крови уменьшается количество тестостерона на фоне повышения уровня эстрадиола, эстриола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона и неизменной концентрации лютеинизирующего гормона (Токарь и др., 1977, 1979).

Следовательно, фосфорная и фтористая интоксикации сопровождаются взаимосвязанными изменениями функции практически всех эндокринных желез и в первую очередь в звене гипофиз— кора надпочечников, обеспечивающих адаптацию организма к экстремальным воздействиям, каковыми являются желтый фосфор, фтор и их неорганические соединения. Патология эндокринно-метаболической системы не только лежит в основе генеза развития этих профинтоксикаций, но и в значительной мере определяет глубину и тяжесть развития интоксикаций.

Современные достижения науки о питании позволяют охарактеризовать пищу как чрезвычайно сложный химический комплекс, содержащий тысячи основных и сотни тысяч минорных компонентов, оказывающих разнообразные физиологические воздействия на организм, включая и эндокринную систему. В настоящее время накоплено достаточно сведений о регулирующем влиянии витаминов на эндокринные железы. Так, при недостаточном поступлении витамина

А отмечается атрофия надпочечников, сопровождающаяся уменьшением и повреждением пучковой зоны (Натансон, 1974). А-витаминная недостаточность вызывает нарушение биосинтеза не только кортикостероидов, но и половых гормонов, что приводит к расстройствам полового цикла, процесса размножения и беременности (Леутский, 1959; Grangaud et al., 1969). Дефицит в

питании витамина А приводит вначале к гипертрофии щитовидной железы, а в дальнейшем к ослаблению ее активности и нарушению синтеза тироксина. В ряде клинических наблюдений отмечено, что в местностях, эндемичных по зобу, обнаружено недостаточное содержание витамина А и каротина в продуктах питания местного происхождения по сравнению с такими же продуктами из местностей, не связанных с эндемическим зобом (Штенберг, Огорокова, 1968). В семенниках крыс, морских свинок и других животных при А-авитаминозе отмечаются атрофия и гибель большинства половых и соматических клеток.

У крыс при недостаточности витамина Е поражается половой аппарат, что приводит к стерильности. У самок в большей степени поражается плацента, чем яичники, а у самцов происходит заметная атрофия половых желез. При Е-авитаминозе перерождаются все зародышевые клетки вплоть до сперматогониев и процесс носит необратимый характер (Шатерников, 1974). С введением крысам витамина К усиливается выведение с мочой 17-кетостероидов. При скормливание витамина К голубям в течение 15 дней в суточной дозе 5 мг почти вдвое увеличивается вес гипофиза. Эффект более выражен у самок, у которых в гипофизе возрастает количество основных клеток и гиперплазия эозинофильных (Mellette, 1961). Более выраженный эффект у самок объясняется эстрогенным действием витамина К. Длительное введение последнего повышает активность щитовидной железы.

Из желез внутренней секреции нарушения обмена никотиновой кислоты больше всего отражаются на надпочечниках. Недостаточность никотиновой кислоты приводит к их гипофункции, а введение больших доз — к гиперфункции. При пеллагре человека обнаружены резкие атрофические изменения коркового слоя надпочечников с исчезновением липоидов (Ефремов, 1935). Такие же изменения найдены при экспериментальной пеллагре собак (Ефремов, Масленникова, 1938). Как известно, среди всех органов наиболее высоким содержанием аскорбиновой кислоты отличаются надпочечники. При авитаминозе С в них развиваются тяжелые морфологические изменения. Введение животным и человеку аскорбиновой кислоты повышает количество адреналина в крови, усиливает его симпатикотропное действие, повышает адреналиновую гипергликемию. Считается, что это действие связано с редуцирующими свойствами этой кислоты, благодаря которым она предохраняет адреналин от окисления (Chalopin et al., 1966).

При дефиците витамина С нарушаются биосинтез и превращения кортикостероидов. Введение аскорбиновой кислоты повышает экскрецию 17-кетостероидов в моче и увеличивает концентрацию в крови оксикортикостероидов. Это обусловлено большой ролью аскорбиновой кислоты в процессах гидроксилирования кортикостероидов и их окисления (Матусис, 1974). Имеются также сведения о влиянии аскорбиновой кислоты на секрецию и действие адренкортикотропного гормона, который, в свою очередь, приводит к освобождению аскорбиновой кислоты из тканей и выходу в кровь.

Витамин Р (биофлавоноиды) оказывает определенное воздействие на систему гипофиз — надпочечники (De Eds, 1959; Lavollay, 1959). Биофлавоноиды, а также аскорбиновая кислота влияют и на деятельность щитовидной железы. N. Parrot (1950), K. L. Bohm (1960) при С- и Р-авитаминозе у морских свинок нашли гистологически выраженные признаки активации щитовидной железы, которые не устранялись при введении аскорбиновой кислоты, но снимались добавлением к диете катехинов в сочетании с витамином С. В то же время А. Ш. Бышевский (1961) выявил, что при экспериментальном скорбуте функция щитовидной железы не только не усиливается, но даже нормализуется, а введение аскорбиновой кислоты повышает ее. При сочетании аскорбиновой кислоты с чайными катехинами в тех же условиях опыта функция щитовидной железы снижалась. Имеются данные о влиянии биофлавоноидов и на другие железы внутренней секреции. Отмечалось нормализующее действие препаратов витамина Р на инсулярные клетки поджелудочной железы морских свинок, находящихся на диете, дефицитной по витаминам С и Р. Кроме того, обнаружена лучшая сохранность клеток Лангерганса при совместном применении витаминов С и Р, стимуляция этими витаминами восстановления инсулярных клеток (Bohm, 1960).

Парааминобензойная кислота оказывает влияние на функцию щитовидной железы. Длительное введение токсических доз препарата приводит к подавлению секреции тироксина и гиперплазии щитовидной железы, а малые дозы, напротив, снижают гиперфункцию, что проявляется нормализацией основного обмена, уменьшением величин газообмена и потребления кислорода (Удалов, 1962). Парааминобензойная кислота замедляет окисление адреналина и нормализует эстральный цикл при олименореях. Недостаточность пантотеновой кислоты сопровождалась уменьшением экскреции 17-кетостероидов и повышением чувствительности к гипогликемическому действию инсулина (Santos, 1967; Subbarao, Kuchibhotla, 1978). По мнению Ю. М. Островского (1975), витамины группы В, в частности тиамин, участвуют в активной регуляции обмена стероидных гормонов на уровне ферментов самого надпочечника, а не косвенно через влияние на гипофиз. В дальнейшем было выявлено, что снижение способности надпочечников синтезировать кортикостероиды, уменьшать их секрецию в кровяное русло и снижать выделения с мочой, а также частично блокировать кортикотропное действие АКТГ во многом связано с достаточной обеспеченностью пантотеновой кислотой и тиамином (Тарасов и др., 1985).

В настоящее время установлено, что кроме витаминов патологии эндокринной системы существенны и другие компоненты пищи. Дефицит или же избыточное потребление белков, жиров и углеводов могут приводить к нарушению не только процессов биосинтеза, межучточных превращений тех или иных гормонов, но и к реализации заложенной в них биохимической функции (Василевская, 1974; Еремин, 1974; Фролова, Оленева, 1981). Столь значительная роль алиментарных факторов в регуляции гормонального статуса объясняется тем, что многие нутриенты

непосредственно участвуют в тех или иных звеньях гормонального метаболизма, а некоторые из них служат непосредственным субстратом для синтеза гормонов или же гормоноподобных веществ. Ряд антиалиментарных явлений и микроэлементный состав рационов питания также важны в индукции размножения эндокринных клеток (Коньшев, 1985).

Полинутриентная недостаточность, связанная с дефицитом витаминов А, Е и С, незаменимых аминокислот (лизина, треонина и метионина), сопровождается понижением содержания адреналина и норадреналина в сердечной ткани и печени. Уменьшение количества катехоламинов в исследуемых тканях связано со снижением секреции этих гормонов мозговым веществом надпочечников и, вероятно, внемозговой хромаффиной тканью. Так, если в контрольной группе уровень адреналина и норадреналина в надпочечниках достиг 3255 ± 105 и 1252 ± 98 нмоль/г ткани, то на дисбалансном рационе — 2370 ± 112 и 1103 ± 86 нмоль/г ткани соответственно (Мамырбаев, 1986, 1987). Острая комбинированная загрузка фосфином и фтористым водородом существенно повлияла на динамику изменения содержания катехоламинов, определяемую временем, прошедшим после загрузки, и степенью сбалансированности питания.

Если на полноценном рационе обнаружено повышение содержания адреналина и норадреналина в наиболее ранние сроки после проведения загрузки, то на дисбалансном питании такой строгой временной зависимости уже нет. Через 24 ч после загрузки количество катехоламинов заметно снижается, приближаясь к контрольным значениям. Аналогичное повышение катехоламинов в условиях интоксикации фосфином и фтористым водородом привело к стимуляции аденилатциклазной системы миокарда и печени.

Вопрос о значении пищи в функционировании симпатoadреналовой системы стал актуальным лишь в последнее время. Работами отечественных и зарубежных исследователей установлено наличие глубоких сдвигов в обмене биогенных аминов при белковоэнергетической недостаточности (Витолло, 1971; Jaya Rao Kamalo, 1982). Неадекватная обеспеченность протеинами приводит не только к гипотрофии надпочечниковой железы, снижению содержания катехоламинов в тканях, но и к угнетению активности тирозингидроксилазы (Telang, 1983). Столь значительное влияние пищевых протеинов и аминокислот на функциональное состояние симпатoadреналовой системы во многом обусловлено тем, что такие аминокислоты, как фенилаланин и тирозин, являются непосредственными источниками синтеза моноаминов. И. В. Малышева и Э. Ш. Матлина (1973), Alonko с соавт. (1980) показали, что дополнительное введение тирозина обеспечивает усиление синтетических процессов и повышает экскрецию катехоламинов с мочой.

Помимо белкового компонента изменение квоты углеводов в рационе также оказывает влияние на обмен катехоламинов. Причем высокоуглеводистый рацион способствует усилению метаболизма катехоламинов и выведению с мочой ванилилминдальной кислоты — основного катаболита моноаминов (Rath et al., 1974). В литературе еще не

описаны случаи влияния жирового компонента рациона на статус катехоламинов в организме. Однако с учетом важной роли пищевого жира в регуляции липидного обмена можно предположить, что изменение количественного состава жиров в диете будет существенно влиять на симпатoadреналовую систему. Это положение основывается на результатах изменения тонуса этой системы у больных алиментарным ожирением и при ряде других заболеваний, связанных с нарушением жирового обмена (Фролова и др., 1974).

Существуют многочисленные доказательства важной роли витаминов в регуляции обмена катехоламинов. Так, аскорбиновая кислота — необходимый субстрат в биосинтезе не только глюкокортикоидов, но и моноаминов. Недостаточная обеспеченность витамином С сопровождается значительным снижением содержания адреналина в надпочечниках и норадреналина в мозге. Причем угнетение функциональных возможностей надпочечников развивалось параллельно увеличению сроков гиповитаминоза С (Levit et al., 1965). Аскорбиновая кислота, участвуя в процессах биосинтеза и межучасточных превращений катехоламинов, стимулирует активность тирозингидроксилазы и дофамин-β-гидроксилазы — ферментов, катализирующих образование ДОФА из тирозина и норадреналина из дофамина (Stone, Townesky, 1973). Поскольку тирозин-гидроксилаза может участвовать в образовании тирозина из фенилаланина (Кассиль и др., 1978), то содержание витамина С в рационе может воздействовать на активность реакции гидроксилирования фенилаланина.

Преимущественное накопление аскорбиновой кислоты в надпочечниках и наличие мощной дегидроаскорбатвосстанавливающей системы в ее гранулах — проявление значимости витамина С в качестве специфического донора электронов для дофамин-β-оксидазы, участвующей как кофермент в синтезе норадреналина (Халмурадов, Тоцкий, 1982). Изучение процессов регулирования распада дофамин-β-оксидазы и фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы показало важную роль их кофакторов (S-аденозилметионина и аскорбиновой кислоты), предотвращающих протеолитический распад данных ферментов (Wong, Ciaranello, 1982). Эти кофакторы важны как эндогенные стабилизаторы, защищающие ферменты биосинтеза катехоламинов от инактивации.

Если учесть, что декарбоксилирование ДОФА осуществляется декарбоксилазой ароматической аминокислоты — фермента, содержащего в качестве простетической группы пиридоксаль, становится понятным огромное значение витамина В₆ в регуляции метаболизма катехоламинов. Дефицит в питании пиридоксина в значительной степени снижает активность соответствующей декарбоксилазы в тканях животных.

Сведения о влиянии жирорастворимых витаминов на симпатoadреналовую систему в литературе весьма ограничены. В этой связи вызывают интерес исследования содержания адреналина и норадреналина в надпочечниках крыс, потреблявших диеты с различной степенью

недостаточности витамина А (Nicol, Bukkary, 1983). Установлено, что при остро развивающейся недостаточности витамина А в надпочечниках наблюдается увеличение содержания катехоламинов, сочетающееся с усилением их синтеза, о чем свидетельствует активация соответствующих ферментных систем. При более медленно развивающейся и длительной недостаточности витамина А в надпочечниках отмечено повышение концентрации адреналина и норадреналина без каких-либо сдвигов в ферментативной активности.

В условиях дефицита природных антиоксидантов, в ряду которых доминирует витамин Е, изменение функционального состояния эндокринной системы может играть важную роль в регуляции адренергических реакций. Наряду с антиоксидантными функциями токоферола ведущим звеном в механизмах его защитного действия является влияние на обменные процессы в надпочечниках. Наблюдаемое при этом увеличение содержания токоферола в надпочечниках сопровождается снижением уровня в них адреналина, что способствует, с одной стороны, снижению стрессорной реакции (предупреждению активации липолиза и повреждению мембран липоперекисями), а с другой — уменьшению потребления кислорода тканями (Яхнина, 1980).

Описаны случаи влияния минеральных солей на состояние обмена катехоламинов. Установлено, что ионы железа и меди повышают активность тирозин-гидроксилазы и дофамин-β-оксидазы. Недостаточное содержание в рационе указанных элементов снижает образование норадреналина в надпочечниках и накопление его в сердце (Tiedgen, Seilz, 1981). Воздействием на депонирование и выделение катехоламинов опосредуется эффект ионов калия и натрия (Silberstein et al., 1972). При этом ионы калия усиливают тирозин-гидроксилазную активность в тканях, а натрия подавляют (Gutman, Segal, 1972). Ограниченное поступление натрия с пищей сопровождается снижением концентрации дофамина в крови и моче (Gorey et al., 1981).

Состояние гормонального статуса, интегрально отражающее все многообразие нарушений обменных процессов, находится в теснейшей зависимости не только от токсического воздействия фосфора, фтора и их производных, но и нутриционального обеспечения. С учетом вышеизложенного неадекватная структура питания, на наш взгляд, в значительной степени определяет сдвиги в эндокринной системе. И только лишь соблюдение достаточно строгих нормативов потребления тех или иных нутриентов, взаимоотношений между многочисленными компонентами пищи способно поддерживать гомеостатические механизмы, включая и эндокринную систему, на должном уровне.

ОБМЕН ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ

Как известно, взаимодействие нейромедиаторов и гормонов с их рецепторами активирует аденилциклазу и гуанилциклазу, катализирующих синтез универсальных внутриклеточных посредников: соответственно циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ) и циклического гуанозин-3,5-монофосфата (цГМФ). Посредством изменения соотношения и внутриклеточного распределения циклических нуклеотидов осуществляется регуляция транскрипции, синтез белка, трансформация метаболизма жиров и углеводов, синтез стероидов, регуляция ионной проницаемости мембран. В указанном контексте необходимо дать характеристику изменения обмена циклических нуклеотидов в условиях фосфорной и фтористой интоксикаций, так как эти химические вещества вмешиваются непосредственно в процессы активирования аденилатциклазных систем, клетки.

Проведенные нами исследования (Мамырбаев, 1985) свидетельствуют о значительном увеличении количества цАМФ в плазме крови рабочих фосфорного завода (в контрольной группе содержание циклонуклеотида равнялось 12,0, в опытной — 17,7 пмоль/мл). В то же время уровень цГМФ практически мало менялся, обнаруживалась лишь незначительная тенденция к его увеличению (в контрольной группе количество циклонуклеотида достигло 7,2, в опытной — 8,5 пмоль/л). Коэффициент, характеризующий отношение цАМФ/цГМФ, был значительно увеличен у рабочих фосфорного завода по сравнению с контролем (Табл. 11). Необходимо отметить повышенную экскрецию с мочой цАМФ у рабочих фосфорного завода. Так, если в контрольной группе содержание цАМФ в моче соответствовало 3,46 мкмоль/сут, то в опытной — 5,33 мкмоль/сут. Содержание цГМФ в моче контрольной группы и опытной практически не отличалось друг от друга (Табл. 12).

Таблица 11. Содержание циклических нуклеотидов в плазме крови рабочих фосфорного завода, получавших различное питание ($M \pm m$)

Группа обследуемых	цАМФ, пмоль/ мл	цГМФ, пмоль/л	цАМФ/цГМФ
Рабочие строительных организаций (контроль)	12,0±0,80	7,2±0,37	1,71
Рабочие фосфорного завода:			
до получения рекомендуемого ЛПП (фоновые данные)	17,7±0,39*	8,5±0,31	2,08
после получения рекомендуемого ЛПП на фоне скорри-	11,9±0,65**	8,0±0,43	1,48
гированного суточного питания	19,1±0,62*	7,4±0,62	2,58
после получения ЛПП №4 в составе суточного питания профилактория	14,6±0,47	7,3±0,60	2,0
после получения рекомендуемого ЛПП на фоне фактического питания	18,4±0,44*	7,5±0,48	2,45
после получения ЛПП №4 на фоне фактического питания			

Примечание. Одна звездочка - $p < 0,001$ по сравнению с контролем, две звездочки - $p < 0,001$ по сравнению с фоновыми данными.

Таблица 12. Содержание циклических нуклеотидов в моче рабочих фосфорного завода, получавших различное питание ($M \pm m$)

Группа обследованных	цАМФ,		цГМФ,		цАМФ/цГМФ	
	мкмоль/ сут	Мкмоль на 1 г креатин ина	мкмоль/ сут	Мкмоль на 1 г креатин ина	мкмоль/ сут	Мкмоль на 1 г креатин ина
Рабочие строительных организаций (контроль)	3,46±0,11	2,16±0,09	1,25±0,06	0,78±0,03	2,76	2,77
Рабочие фосфорного завода: до получения рекомендуемого питания (фоновые данные)	5,33±0,13*	2,67±0,06	1,18±0,11	0,59±0,04	4,52	4,53
после получения рекомендуемого ЛПП на фоне скорректированного суточного питания	3,19±0,16**	1,88±0,04	1,40±0,09	0,82±0,05	2,27	2,29
после получения ЛПП №4 в составе суточного питания	5,60±0,10*	2,66±0,03	1,56±0,1	0,74±0,02	3,58	3,58
профилактория	3,83±0,07	2,0±0,04	1,27±0,07	0,67±0,04	3,0	3,03
после получения рекомендуемого ЛПП на фоне фактического питания	5,29±0,07*	2,65±0,06	1,33±0,10	0,68±0,03	3,97	3,90
после получения ЛПП №4 на фоне фактического питания						

Примечание. Одна звездочка - $p < 0,001$ по сравнению с контролем, две звездочки - $p < 0,001$ по сравнению с фоновыми данными.

Кроме того, в экспериментах было показано, что белый фосфор оказывает воздействие на обмен цАМФ. При внутрижелудочном однократном введении белого фосфора крысам-самцам в дозе 50 мкг/кг массы тела содержание цАМФ в печени возросло до 15—30 пмолей/мг белка через 4—24 ч после введения, в контроле уровень данного циклонуклеотида составил 5 пмолей/мг белка. Спустя 1,5 сут концентрация цАМФ снизилась и достигла контрольных значений (Paradisi et al., 1984). Уровень цГМФ через 24 и 36 ч также возрос. Следует отметить, что изменения в содержании циклических нуклеотидов при интоксикации белым фосфором развивались до появления морфологических изменений.

На изолированных перфузируемых большеберцовых костях собак изучено влияние низких (1 мг%), нормальных (6 мг%) и высоких (12 мг%) концентраций неорганического фосфора на стимулированное паратгормоном освобождение цАМФ. Содержание Ca^{2+} в среде во всех экспериментах составляло 4,8 мг%. Скорость базального освобождения цАМФ не зависела от концентраций фосфора в перфузируемой жидкости. Однако выраженность стимулирующего эффекта неорганического фосфора прямо пропорционально зависела от содержания фосфата в среде (Olgaard et al., 1982). E. Bellorin-Fonl

(1982) установлено, что недостаток фосфора в диете собак снижает стимуляцию паратгормоном аденилатциклазы в базолатеральных мембранах почечной коры, не влияя на кинетические параметры связывания паратгормона в мембранах.

Голодание и питание несбалансированными рационами вызывают значительные отклонения в функции циклазных систем клеток организма, главным образом аденилатциклазы и гуанилатциклазы. Весьма значительно воздействие отдельных компонентов пищи на циклазные системы мембран клеток пищеварительного тракта. Эти свойства обнаружены у отдельных аминокислот (глутамат), моносахаридов (глюкоза и др.), витаминов (никотиновая кислота), микроэлементов (фтор, кадмий, литий), алкалоидов (кофеин, теofilлин) и неалиментарных веществ (некоторые пестициды). Непосредственное воздействие на функцию циклазных систем мембран энтероцитов оказывают продукты жизнедеятельности кишечной микрофлоры и некоторые бактериальные токсины. Это особенно проявляется в условиях, благоприятствующих развитию бактерий в кишечнике, в том числе обусловленных особенностями питания. Аналогичным эффектом обладают и некоторые продукты метаболизма макроорганизма, поступающие в кишечник (Окунев, 1980). Последствия изменения активности циклазных систем клеток желудочно-кишечного тракта и иных органов пищеварительной системы необычайно разнообразны, что обусловлено широтой их влияния на обменные процессы, в том числе прямой связью с биогенезом и функционированием образующихся в клетках организма (в том числе пищеварительного тракта) физиологически активных веществ.

Изменение состава пищевого жира оказывает определенное воздействие на образование простагландинов, циклического аденозинмонофосфата и липидов в тромбоцитах. У крыс изучали влияние рационов, содержащих 20 или 40% калорийности в форме жира, и отношения линолеата к насыщенным жирным кислотам, равного 0,4, 0,8 и 5,5, на содержание в тромбоцитах простагландина, цАМФ и липидов (Fine et al., 1981). Установлено, что изменения в рационе не отражаются на времени свертывания крови. Значительное увеличение цАМФ в тромбоцитах отмечали при максимальном содержании в рационе линолеата. Выявлена отрицательная корреляция между количеством цАМФ и концентрацией дигомо- γ -линолевой кислоты в фосфолипидах тромбоцитов и положительная корреляция между цАМФ и простагландином E_1 . Предполагают, что дигомо- γ -линолевая кислота быстро превращается в простагландин E_1 , вызывая повышение концентрации цАМФ в связи со стимуляцией аденилатциклазы.

Количественные и качественные сдвиги в жировом компоненте рациона незначительно влияли на изменение состава жирных кислот и фосфолипидов тромбоцитов, и поэтому синтез проагрегатного простагландина тромбоцитами в процессе свертывания крови не менялся. Хотя состав жирных кислот в фосфолипидах тромбоцитов оставался постоянным, тем не менее пищевые диспропорции в жировом составе влияли на суммарное количество жирных кислот в фосфолипидах, присутствующих в тромбоцитах. Концентрация

сывороточного холестерина была значительно выше у крыс, получавших рацион с 40% жира, чем у животных с содержанием 20% жира в рационе. Изменение уровня холестерина в тромбоцитах имело ту же тенденцию, что и в сыворотке.

Воздействие фтора на клетку связано не только с ингибированием многочисленных ферментных систем, но и с активированием некоторых из них. В указанном аспекте вызывает интерес аденилатциклазная система, находящаяся в теснейшей зависимости от фтора и осуществляющая синтез посредника действия гормонов — цАМФ. Л. С. Строчкова и В. И. Сороковой (1983) опубликовали данные о кинетическом состоянии аденилатциклазы под действием фтора. Согласно имеющимся сведениям, данный галоид оказывает активирующее влияние на эту ферментативную систему. При употреблении фторированной воды (1 мкг/мл) в течение нескольких недель содержание цАМФ во внутренних органах крыс (печени, миокарде, костях) возросло на 40—130% (Allman et al., 1978). Только в почках к указанному сроку (к 4 неделе) не отмечено заметных изменений в концентрации цАМФ. В то же время Н. S. Kleiner с соавт. (1979) при содержании крыс на рационах с добавлением фторида натрия выявили повышение уровня цАМФ к концу четвертой недели не только в почках (на 50%), но и в печени (на 150%), подчелюстной железе (на 190%) и большеберцовой кости (на 550%).

Стимуляция аденилатциклазной активности в костях, печени и почках наряду с увеличением в этих органах цАМФ наблюдалась у кроликов, которым вводился фторид натрия (Susheela, Singh, 1982). У крыс, получавших повышенные количества фтора с питьевой водой, обнаружено усиление активности амилазы в ткани околоушной железы и более высокие концентрации цАМФ (Boros et al., 1984). Зафиксирована также стимуляция аденилатциклазной активности в нейрональных клетках головного мозга под влиянием фторида натрия, в то же время гуанилатциклазная активность практически не менялась (Nanba et al., 1981). Аденилатциклаза тучных клеток жировой ткани крыс при инкубации с фтором нарастала (Manganiello et al., 1976). Singh, Susheela (1982) при обследовании людей с флюорозом обнаружили в сыворотке крови повышение концентрации цАМФ.

В настоящее время установлено, что цАМФ участвует в важнейших функциях клеточных мембран, таких, как регуляция роста и двигательной активности клеток, проницаемость, передача синаптического импульса и медиация действия гормонов. Реализация этих функций идет за счет того, что цАМФ меняет транскрипционную активность хроматина, фосфорилирование рибосомных и мембранных белков, повышает активность ферментов, связанных с углеводным, белковым, жировым и минеральным обменом (Кулинский, Воробьева, 1978; Перцева и др., 1978; Kanta et al., 1978). Столь многогранные регулирующие функции цАМФ и высокая чувствительность аденилатциклазных систем к фтору определяют наличие и сложнейших взаимоотношений между ними, определяющих, в свою очередь, течение обменных процессов в организме и специфику развития фосфорной или

фтористой интоксикации. В наших исследованиях (Мамырбаев, 1986; 1990) показано, что острая комбинированная затравка крыс фосфином и фтористым водородом приводит к увеличению концентрации цАМФ в миокарде, особенно выраженной ко второму часу после затравки. Содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), напротив, несколько снижалось в ранние сроки интоксикации, а затем возрастало. Изменения уровня цАМФ в печени носили индентичный характер, однако его концентрация, как, впрочем, и цГМФ, была значительно ниже, чем в миокарде. Полученные результаты свидетельствуют о строго дифференцированных для каждого вида ткани и органа концентрациях циклических нуклеотидов и о наибольшем их содержании в функционально активных органах. Несбалансированное питание, связанное с дефицитом ряда витаминов и эссенциальных аминокислот, привело к совершенно иной ответной реакции циклонуклеотидов на воздействие фосфина и фтористого водорода. Особенность этой реакции проявлялась в том, что концентрация цАМФ в миокарде возросла только через 12 ч после затравки газами, в то время как содержание адреналина и норадреналина увеличилось через 2 ч (катехоламины, как известно, являются сильнейшими активаторами аденилатциклазы).

Возникает вопрос, что лежит в основе наблюдаемого снижения способности аденилатциклазы миокарда стимулироваться норадреналином: уменьшение интенсивности связывания этого медиатора адренорецепторами или снижение чувствительности к катехоламинам самой системы рецептор — фермент. При изучении активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы выявлено снижение активности аденилатциклазы миокарда при дисбалансном питании и спустя 2 ч после острой затравки с последующим ростом ферментативной активности и корреляцией с уровнем катехоламинов в более поздние сроки острой интоксикации газами.

Следует отметить, что активность фосфодиэстеразы миокарда во многом определялась обеспеченностью витаминами и незаменимыми аминокислотами. Если на полноценном рационе активность фосфодиэстеразы сравнительно мало изменялась при воздействии фтористого водорода и фосфина, то при несбалансированном рационе активность фосфодиэстеразы возрастала и носила динамичный характер, зависимый от влияния этих химических веществ. Так, активность фосфодиэстеразы, сниженная после двухчасовой затравки, постепенно возрастала и к 24 ч составила $0,35 \pm 0,04$ нмоль цАМФ/мг белка в минуту против $0,24 \pm 0,03$ нмоль цАМФ/мг белка в минуту спустя 2 ч после затравки. Изменение активности ферментов, осуществляющих синтез и гидролиз циклонуклеотидов в печени, аналогично обмену в сердечной мышце. Однако в целом активность энзимов в печени ниже, чем в миокарде, как при различных условиях питания, так и при комбинированном воздействии фтористым водородом и фосфином.

Другая особенность реакции циклонуклеотидов в ответ на влияние фосфина и фтористого водорода проявляется в том, что несбалансированное питание приводит к нарушению сопряженности отношения циклических

нуклеотидов друг к другу. Если при полноценном питании в условиях затравки газами мы находим увеличение цАМФ и снижение цГМФ, то при несбалансированном рационе обнаружено нарастание содержания цГМФ на фоне увеличения концентрации цАМФ. Этот вывод подтверждают данные о содержании циклических нуклеотидов в миокарде и печени при длительной (3-месячной) затравке газами. Стимулирующий эффект комбинированного воздействия этих веществ на аденилатциклазную активность определяется и в мембранных препаратах саркоплазматического ретикулума миокарда. Причем фон питания существенно влияет не только на уровень активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, но и на реакцию исследуемых энзимов на соединения фосфора и фтора.

Обмен циклических нуклеотидов оценивался нами и при длительном поступлении фтора с питьевой водой. Фтор на протяжении трех месяцев вводили в питьевую воду в виде фторида натрия в концентрации 3,0 мкг/мл, вычисленной по содержанию фтор-иона. Установлено стимулирующее влияние фтора на аденилатциклазу миокарда и печени, что проявлялось увеличением содержания цАМФ. Эта в общем-то физиологически адекватная реакция циклазных систем на фтор сохранялась лишь при сбалансированном питании, тогда как при сочетании дефиците витаминов и незаменимых аминокислот повышения концентрации цАМФ не происходило, а уровень цГМФ нарастал.

При обсуждении вопроса о путях влияния алиментарных факторов на обмен циклических нуклеотидов интересны сведения о мембранотропных свойствах жирорастворимых витаминов. Участие последних в построении биологических мембран в качестве минорных компонентов (Roels et al., 1969; Mack et al., 1972) и наличие антиоксидантных свойств (Tappel, 1962, 1972) предопределяют возможность их сложных взаимодействий с фосфолипидами биомембран. Это обстоятельство лежит в основе влияния витаминов данного класса на активность аденилатциклазы, каталитические свойства которой в значительной мере зависят от фосфолипидного микроокружения. В условиях дефицита природных антиоксидантов, к числу которых можно отнести токоферол, усиление процессов перекисления непредельных жирных кислот биологических мембран приводит, вероятно, к нарушению взаимодействия регуляторной и каталитической субъединиц аденилатциклазы.

За последнее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих о большом значении фосфолипидов в регуляции аденилатциклазной системы. Установлено, что экстракция фосфолипидов из препаратов аденилатциклазы приводит к снижению ферментативной активности и потере чувствительности к гормональным воздействиям (Rethi et al., 1971; Birnbaumer, 1973). Добавление фосфолипидов способствовало реактивации фермента и восстановлению чувствительности к гормонам, причем отдельные фосфолипиды восстанавливают чувствительность аденилатциклазы лишь к тем гормонам, действие которых осуществляется через определенный тип рецепторов (Levey, 1973). В частности, фосфатидилсерин восстанавливал чувствительность аденилатциклазы миокарда к глюкагону и гистамину, а

монофосфатидилинозитол — к норадреналину. Такая же селективность действия фосфолипидов, зависящая от конкретного вида гормонального стимулятора, свойственна для аденилатциклазы печени (Levey, 1971) и щитовидной железы (Yamashita, Field, 1973). Хотя еще не удалось точно определить место приложения фосфолипидов в функционировании аденилатциклазной системы, важная их роль в проявлении чувствительности фермента к гормональным воздействиям и зависимости ее от факторов питания вполне очевидна.

Механизмы нарушения функционирования циклазных систем клетки при алиментарных дисбалансах и воздействии чужеродными соединениями полностью еще не раскрыты, так как алиментарные нарушения (изолированная или же сочетанные формы дефицита, в равной степени и избыток пищевых веществ) приводят к чрезвычайно сложным обменным нарушениям, охарактеризовать которые в рамках нашей монографии практически невозможно. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать пищу в качестве важнейшего фактора, обеспечивающего метаболизм циклических нуклеотидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время очень остро стоит проблема фосфорной и фтористой интоксикаций в связи с ростом промышленных предприятий, где фосфор и фтор — одни из наиболее опасных загрязнителей природной среды. Медико-биологическое значение этих элементов состоит, с одной стороны, в обязательном участии их в биохимических и физиологических процессах в организме человека, с другой — во вредном влиянии на человека, животных и растения при чрезмерном их поступлении. В то же время желтый фосфор и фосфин отличаются высокой степенью токсичности и опасности. Особое положение фтора среди других химических элементов определяется тем, что ни у какого другого элемента, стоящего в одном ряду периодической системы, физиологически необходимое его количество не находится так близко к дозе, оказывающей токсическое действие.

Рассматриваются роль и значение фосфора и фтора для организма в норме. Приводятся сведения о кругообороте этих веществ в природе, содержании их в органах и тканях человека. Обосновываются с современных позиций биохимические и физиологические механизмы всасывания этих веществ, выведение из организма и межнутриентные взаимодействия на этапах обмена фосфора и фтора. Большое внимание уделено токсикологии фосфора, фтора и их неорганических соединений. Дана оценка токсичности и опасности трехвалентного белого, красного и черного фосфора, фосфина, фтора, а также других неорганических соединений фосфора и фтора. Токсикометрическая характеристика этих и ряда других соединений включает сведения о среднесмертельных, максимально действующих и минимально недействующих дозах веществ, кумулятивных свойствах, порогах острого и хронического действия, а также о мутагенном, эмбриотропном и гонадотоксическом действии.

Анализ литературных данных и собственных результатов исследований показал, что за последние годы получен ряд новых сведений, позволяющих значительно углубить и расширить представление о механизмах действия фосфора, фтора и их неорганических соединений на живые организмы. По своей химической структуре, физическим и химическим свойствам, механизму биологического эффекта фосфор и фтор чрезвычайно разнообразны. Общим для них является высокая биологическая активность, которая связана с их назначением, способность проникать в живые организмы разнообразными путями, преодолевать тканевые и клеточные барьеры, взаимодействовать с биоактивными компонентами клеток и тем самым изменять течение интимных биологических процессов.

Достаточно полное представление о механизме действия фосфора и фтора может быть получено только на основе рассмотрения их эффектов на различных уровнях: организменном, органосистемном, клеточном, субклеточном и молекулярном. Практически нет ни одного органа, который не

страдал бы при фосфорной и фтористой интоксикации, хотя и не всегда ясны пути поражения.

В работе объясняются механизмы токсического действия фосфора, фтора и их соединений на процессы синтеза нуклеиновых кислот и белка, состояние азотистого баланса, при этом существенное значение приобретают сдвиги в активности липолитических ферментов, обмене липидов и холестерина, углеводном обмене. Важная роль отводится питанию в реализации токсического действия исследуемых химических веществ на данном уровне. Обосновывается положение, что одним из первичных звеньев в патогенезе развития фосфорной и фтористой интоксикации являются сдвиги в метаболизме неорганических и органических компонентов костной ткани. На основе клинических и экспериментальных работ доказывается важное значение фона питания в регуляции усвояемости, ретенции и баланса кальция и фосфора.

При изучении биологической активности фосфора и фтора основное внимание сосредоточено на реакции клеток, так как они являются первичными звеньями в интегрированной гамме внешних проявлений реакции организма на действие химических агентов. В этом аспекте исследовано состояние внутриклеточных мембран, наиболее тонко реагирующих на самые разнообразные внешние воздействия. Чрезмерная активация перекисного окисления липидов и превращение его из звена адаптации в звено патогенеза развития фосфорной и фтористой интоксикации приводят к нарушению насыщенных трансмембранных градиентов и компартментализации внутриклеточных компонентов. В то же время не только дефицит отдельных пищевых веществ в диете, но и избыток, равно как и нарушение оптимальных пропорций пищевых веществ, отражаемых формулами сбалансированного питания применительно к индивидуальным особенностям организма, могут приводить к нарушениям структуры и функции биологических мембран. Алиментарный дисбаланс, формируя неблагоприятный метаболический фон, способствует пролонгированию и потенцированию токсических эффектов фосфора, фтора и их соединений на функционирование биологических мембран.

Обобщены также сведения о состоянии эндокринной системы при фосфорной и фтористой интоксикации и значимости нутриционального статуса в функционировании желез внутренней секреции. В реализации биохимических и токсических свойств фосфора, фтора и их неорганических соединений исключительно важную роль играет модификация активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы. Изменение активности аденилатциклазных систем, в свою очередь, приводит к нарушениям биоэнергетических механизмов митохондрий, дезинтеграции биологических мембран, трансформации процессов транскрипции и трансляции нуклеиновых кислот и белка.

В работе показано, что несбалансированное питание приводит к нарушению сопряженности отношения циклических нуклеотидов друг к другу и снижению чувствительности аденилатциклазной системы к нейромедиаторам и гормонам в условиях фосфорной и фтористой

интоксикации. Во многом эти сдвиги обусловлены изменениями в рецепторно-мембранном аппарате клетки, поэтому ее ответы на нервные и гормональные сигналы становятся неадекватными.

При оценке любой экзогенной интоксикации необходимо различать пути введения токсического начала, органы первичной рецепции и метаболизации, органы и ткани, обладающие способностью длительного депонирования введенного токсического вещества, органы выведения его из организма и, наконец, регуляторные системы, которые участвуют в патогенезе интоксикации и поддержании гомеостаза. Исходя из сказанного можно со всей уверенностью утверждать, что первичная рецепция и метаболизм фосфора и фтора, депонирование и проявление токсических свойств в большой мере зависят от алиментарного статуса, так как химический состав пищи и фармакологическая активность ее компонентов выступают важнейшими факторами, способными модифицировать токсические свойства промышленных ядов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамова Ж. И., Черный З. Х.* Сера и ее соединения // Вредные химические вещества в промышленности. Л., 1977. С. 49—75.
2. *Абрамова Ж. И., Работникова Л. В., Черный З. Х.* Галогены и их соединения // Там же. С. 19—47.
3. *Абдрахманова Н. А.* Морфометрическое исследование нейтрального жира при хронической фосфорной интоксикации // Гигиена труда и профпатология в химической промышленности и сельском хозяйстве Казахстана. Алма-Ата, 1985. С. 80—90.
4. *Авцын А. П., Жаворонков А. А., Строчкова Л. С.* Динамика синтеза белка в некоторых органах мышей при экспериментальном флюорозе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1981. Т. 91, № 2. С. 148—150.
5. *Авцын А. П., Жаворонков А. А.* Патология флюороза. Новосибирск, 1981. 334 с.
6. *Адильбекова Д. А., Бердыходжин М. Т.* Динамика некоторых показателей пероксидного окисления липидов у больных с хронической интоксикацией соединениями фосфора под влиянием токоферолацетата // Хроническая фосфорная интоксикация и гипербарическая оксигенация. М., 1988. С. 28—29.
7. *Айдарханов Б. А.* К распространению, оценке потенциальной опасности и рациональной профилактике эндемического зоба на юго-востоке Казахстана: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1973. 38 с.
8. *Алешин Б. В.* Новые данные о тиреокальцитонине // Успехи совр. биол. 1970. Т. 69, вып. 1. С. 158—164.
9. *Алдашев А. А., Мамырбаев А. А., Ким Б. И.* и др. Об обеспеченности витаминами рабочих, занятых в производстве фосфора // Вопр. питания. 1985. № 14. С. 15—18.
10. *Антонян О. А.* Процесс перекисного окисления липидов при флюорозе и защитная роль пищевых факторов // Журн. exper. и клин. медицины. 1980. Т. 20, № 4. С. 381-388.
11. *Артамонова В. Г., Шаталов Н. Н.* Профессиональные болезни М., 1982 С. 336—342.
12. *Арчаков А. И., Панченко Л. Ф., Карузина И. И., Александрова Т. А.* О локализации реакции N-окисления диметиланилина и переокисления ненасыщенных жирных кислот в НАДФ·Н-оксидазной системе микросом // Докл. АН СССР. 1969. № 6. С. 1415—1418.
13. *Ахоссийенагбе С.К., Миндубаев А.З.* Поиск метаболитов белого фосфора. // Студенческий научный журнал «Грани науки», 2014, Т.2, №1. С. 82-87.
14. *Ахметзянов Л. М.* Основные вопросы гигиены труда в спичечном производстве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1977. 22 с.

15. Бауман В. К. Всасывание двухвалентных катионов // Физиология всасывания. Л., 1977. С. 152—201.
16. Барышева Ю. Д. Влияние фтора на включение радиоактивных кальция и фосфора в твердые ткани зубов и костей, Авторар. дис. ... канд. мед. наук. М., 1967. 24 с.
17. Белоскурская Г. И., Карабалин С. К., Айтбембетов Б. Н. К вопросу о патогенезе токсических поражения печени у работающих на производстве // Патогенез, диагностика, лечение и профилактика профессиональных интоксикаций на фосфорном производстве. Чимкент, 1988. С. 23-24.
18. Богданов Н. А., Гембицкий Е. В. Производственный флюороз. Л., 1975. 96 с.
19. Бурков Т. Эндемична флюороза и, флуорна збна профилакиска. София, 1960.
20. Бурлакова Е. Б., Кухтина Е. Н., Сарычев И. К. и др. О влиянии боковой фитильной цепи токоферолов на окислительные реакции, протекающие в липидах
21. // Биохимия. 1982. Т. 47, № 6. С. 978-992.
22. Василевская Л. С. Некоторые стороны механизма действия белковых гидролизатов на внешнесекреторную функцию печени поджелудочной железы // Научные основы питания здорового и больного человека. Алма-Ата, 1974. С. 20-21.
23. Вержиковская Н. В. К вопросу о значении фтора в этиологии зубной болезни // Зобная болезнь. Киев, 1959. Т. 2. С. 241—244.
24. Витолло А. С. Влияние поперечно-направленных перегрузок на содержание адреналина и норадреналина в некоторых органах крыс при экспериментальной белковой недостаточности // Актуальные вопросы космической биологии и медицины. М., 1971. С. 62—63.
25. Воронов Г. Г., Лукиенко Р. И. Влияние а-токоферола на гидроксигирующую систему и перекисное окисление липидов мембран эндоплазматического ретикулума ишемизированной печени крыс // Вопр. мед. хим. 1983. №1. С. 90-94.
26. Воробец З. Д., Курский М. Д., Марченко С. Н. Ca^{2+} -кальмодулинзависимое фосфорилирование и пассивный транспорт Ca^{2+} сарколеммой миокарда // Биохимия. 1984. Т. 49 вып. 8 С. 1268-1274.
27. Горбунов В. А., Горбунова Л. Б. Влияние гипербарической оксигенации на функциональное состояние эритроцитов при экспериментальной хронической фосфорной интоксикации // Хроническая фосфорная интоксикация и гипербарическая оксигенация. М., 1988. С. 79—81.
28. Губар М. П. Нарушения в энергетической системе крови и кислотно-щелочном равновесии при хронических заболеваниях легких у работающих на фосфорном производстве // Актуальные вопросы профпатологии и токсикологии. Алма-Ата, 1983. С. 107-111.
29. Грехова Т. Д., Кацнельсон Б. А., Русин В. Я. Фтор и его соединения // Вредные химические вещества. Л., 1989. С. 332—369.

30. Григоренко В. К., Бачинский П. П., Богдан С.С. Изменения механических свойств и химического состава костной ткани белых крыс при избыточном поступлении фтора в организм // Физиол. журн. 1986. Т. 32, №3. С. 340-344.
31. Григоренко В. К. Влияние фтора на минеральный обмен организма // Регуляция фосфорно-кальциевого обмена в норме и патологии. Рига 1987. С. 103-110.
32. Джумабаева Р. М. Содержание желчных кислот и липидов в желчи у крыс при хронической фосфорной интоксикации на фоне витаминно-белковой недостаточности // Гигиена труда, профпатология и токсикология при добыче фосфоритов, производстве и использовании фосфорных удобрений. Алма-Ата, 1986. С. 111-116.
33. Дмитриев А. И. Влияние гипербарической оксигенации на цитохимические показатели лейкоцитов при хронической фосфорной интоксикации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1990. 21с.
34. Доценко В. А., Бондарев Г. И., Мартинчик А. Н. Организация лечебно-профилактического питания. М., 1987. 214 с.
35. Еремин Ю. А. Характер процессов восстановления в щитовидной железе при экспериментальном зобе на фоне рациона, сбалансированного и несбалансированного по содержанию жира // Научные основы питания здорового и больного человека. Алма-Ата, 1974. С. 35—36.
- Ершов В. В. Морфологическая характеристика С-клеток щитовидной железы и костной ткани при различных формах нарушений функции и структуры щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1975. 31 с.
36. Ершов Ю. А., Плетнева Т. В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М., 1989. 268 с.
37. Есауленко Е.Е., Хильчук М.А., Быков И.М. Влияние интоксикации четыреххлористым углеродом на активность пищеварительных протеиназ у крыс и коррекция обнаруженных нарушений с помощью растительных масел. // Вопросы питания, 2013. №5. С. 36-41.
38. Есыров О. В. Роль транспортных АТФ-аз в электромеханическом сопряжении мышц. Алма-Ата, 1983. 182 с.
39. Ефремов В. В. Патологоанатомические изменения при пеллагре и значение их в патогенезе заболевания. I. Изменения пищеварительного тракта и эндокринной системы // Терапевтический архив. 1935. Т. 13, вып. 4. С. 73—76.
40. Ефремов В. В. К вопросу об экспериментальной пеллагре // Вопр. питания. 1938. Вып. 7, № 1. С. 103.
41. Жирнов В. В., Окунев В. И. Влияние ионов фтора на перекисное окисление липидов в печени крыс // IV Всесоюз симпозиум по биохимии липидов. М., 1983 С. 49—50.
42. Журавлев А. И. Биоантиокислители в животном организме // Биоантиокислители. М., 1975. С. 15—29.

43. *Жубандыкова Л. А., Бименбетов Т. Ж., Касымжанова Ж. К.* Влияние факторов питания на обменные процессы в организме в условиях фосфорного производства // Гигиена труда, профпатология и токсикология при добыче фосфоритов, производстве и использовании фосфорных удобрений. Алма-Ата, 1986 С. 87—92.
44. *Исаева В. А., Базанов Е. А., Спиричев В. Г.* Изучение роли витамина Д в обмене коллагена костной ткани белых крыс // Вопр. питания. 1974. №1. С. 45—49.
45. *Исикава Н., Кобаяси Е.* Фтор: химия и применение. М., 1982. 276 с.
46. *Каган В. Е., Архипенко Ю. В., Козлов Ю. П.* Ca^{2+} —АТФ-аза при перекисном окислении липидов в саркоплазматическом ретикулуме // Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма липидов в саркоплазматическом ретикулуме. М., 1982. С. 50-59.
47. *Кан А. М.* Влияние желтого фосфора на активность лизосомальных ферментов печени // Хроническая фосфорная интоксикация и гипербарическая оксигенация. М., 1988. С. 35—38.
48. *Карабалин С. К., Белоскурская Г. И.* Клинико-морфологические варианты токсических поражений печени соединениями фосфора // Патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика профессиональной интоксикации на фосфорном производстве. Чимкент, 1988. С. 38-39.
49. *Кассиль Г. Н.* Некоторые общие закономерности реагирования симпатoadреналовой системы при адаптации организма к физическим нагрузкам // Нервные и эндокринные механизмы стресса. Кишинев, 1980. С. 230—242.
50. *Касымжанова Ж. К.* Влияние несбалансированного питания и фосфорной интоксикации на фосфолипидный состав внутриклеточных мембран гепатоцитов // Актуальные вопросы промышленной токсикологии. Алма-Ата, 1989. С. 15—20.
51. *Касымжанова Ж. К.* Влияние питания на обмен токоферола при комбинированном воздействии фосфина и фтористого водорода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1990. 28 с.
52. *Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Киреева Е.П., Ерёменко О.С., Сутункова М.П., Казмер Ю.И., Валамина И. Е. , Минигалиева И. А. , Сутыркина Е. Ю. , Бухарова Г. Ш.* Комбинированная субхроническая фтор-свинцовая интоксикация и ослабление её развития с помощью комплекса биопротекторов. / Журнал «Токсикологический вестник». 2012. № 1. С.17-21.
53. *Колесник А. Г.* Радиоизотопное исследование воздействия фтора на белковый и минеральный обмен в зубах и костях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1967. 15 с.
54. *Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К.* Витамины и окислительный стресс // Вопросы питания. 2013. №3. С. 13-17.

55. *Кожяхметова Е.В.* Гигиена труда, профпатология и токсикология при добыче фосфоритов, производстве и использовании фосфорных удобрений. Алма-Ата, 1986. С. 107-111.
56. *Козловский В. Л., Царевский Л. П.* Острое экспериментальное отравление фосфористым водородом // Гигиена труда и профпатология в химической промышленности и сельском хозяйстве Казахстана. Алма-Ата, 1985. С. 39—47.
57. *Козловский В. А.* Вопросы гигиены труда, токсикологии, клиники и профилактики интоксикации элементарным фосфором и его неорганическими соединениями. Алма-Ата, 1990. 79 с.
58. *Коньшев В. А.* Питание и регулирующие системы организма. М., 1985. 220 с.
59. *Косенко Т. Ф., Курмашев А. К., Козловский В. А., Трунина А. А.* О состоянии некоторых желез внутренней секреции у животных при хроническом ингаляционном воздействии фосфористого водорода // Сборник работ по гигиене труда и профессиональной патологии. Алма-Ата, 1979. Т. 37. С. 25—27.
60. *Косенко Т. Ф.* Функциональные изменения в системе гипофиз — гонады у мужчин, контактирующих с желтым фосфором и его соединениями // Актуальные вопросы профпатологии и токсикологии. Алма-Ата, 1989. С. 73—79.
61. *Косенко Т. Ф.* Влияние вредных факторов фосфорного производства на инкриторную функцию мужских гонад: Автореф. дис... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1982.
62. *Корольчук Е. И., Гаврильчик А. И.* Динамика показателей липидного обмена у работающих в условиях фосфорного производства и больных хронической фосфорной интоксикацией после использования гипербарической оксигенации // Хроническая фосфорная интоксикация и гипербарическая оксигенация. М., 1988. С. 47—49.
63. *Кошкенбаев Б. Х.* К механизму нарушения метаболизма липидов при хронической фосфорной интоксикации на фоне разнохарактерного питания // Патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика профессиональной интоксикации на фосфорном производстве. Чимкент, 1988. 79—81.
64. *Кошкенбаев Б. Х.* Влияние тиреоидина на показатели липидного обмена при хронической фосфорной интоксикации на фоне разнохарактерного питания // Вопр. эндокринологии. Алма-Ата, 1989, С. 124—126.
65. *Красовский Г. Н.* Роль кальция питьевой воды в развитии эндемического флюороза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1959. 13 с.
66. *Красовский Г. Н., Шортанбаева С.П., Варшавская С.П.* Гигиена и санитария, 1979, №5. С. 74-75.
67. *Кравченко Л.В., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авреньева Л.И., Коденцова В.М.* Влияние поливитаминной недостаточности на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков в печени крыс. // Вопросы питания. 2012. №2. С. 28-34

68. Кравченко Л.В., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авреньева Л.И. Влияние количества жира в рационе на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс. // Вопросы питания. 2012. №1. С. 24-30.
69. Кравченко Л.В., Аксенов И.В., Авреньева Л.И., Бекетова Н.А., Трусов Н.В., Гусева Г.В. Влияние полиненасыщенных жирных кислот ω -3 на некоторые показатели антиоксидантного потенциала крыс. // Вопросы питания. 2013. №2. С. 19-24.
70. Кулкыбаев Г. А. Особенности изменения показателей липидного обмена в динамике развития фосфорной интоксикации при несбалансированном питании // Гигиена труда и профзаболевания в химической промышленности Казахстана. Алма-Ата, 1987. С. 137—142.
71. Кулкыбаев Г. А. Роль факторов питания в патогенезе, профилактике и лечении интоксикации вредными веществами фосфорного производства: Автореф. дис. докт. мед. наук. Алма-Ата, 1989. 54 с.
72. Кулкыбаев Г.А., Бижанов Ж.А. Влияние алиментарных факторов на состояние никотинамидных нуклеотидов при острой фосфорной интоксикации. // Вопр.питания, 1990, №2. С. 59-62.
73. Кулинский В. И., Воробьева Л. М. Активация ц3-5-АМФ дыхания митохондрий печени в разных метаболических состояниях // Бюл. exper. биол. и мед, 1978. Т. 85, №3. С. 291—294.
74. Курмашев А. К. Инкреторная функция поджелудочной железы при ХФИ // Гигиена труда, профессиональная патология и токсикология. Алма-Ата, 1981, Т. 37. С. 62—65.
75. Курмашев А. К., Козловский В.А.Здравоохранение Казахстана, 1976, №10. С.46-48.
76. Курмашев А. К., Белоскурская Г.И., Косенко Т.Ф. Эндокринная система организма и токсические факторы внешней среды. Л., 1980. С.219-222.
77. Лазарев Н. В., Гадаскина И, Д. Вредные вещества в промышленности. Л., 1977. С. 127—141.
78. Леутсий К. М. Витамин А. Черновцы, 1959. 127 с.
79. Лифляндский В. Г., Котова А. А., Андропова М. А., Лихачев В. В. Влияние питания и условий труда на состояние здоровья и обмен веществ у работающих в алюминиевой промышленности // Воздействие физико-химических факторов внешней среды на организм и поддержание гомеостаза Л 1988 С. 82-86.
80. Лукашев А. А., Стрелюхина Н. А., Некрасова А. С, Мазабаева А Б Влияние желтого фосфора на состояние сукцинатдегидрогеназой системы // Сб. по гигиене труда и профессиональной патологии. Алма-Ата, 1978. Т. 36 С. 67—73.
81. Любашевский Н. М., Щербаков С. В., Токарь В., Розенберг Е. Е. Механизмы нарушения минерального обмена при хронической фтористой интоксикации в эксперименте // Техногенные элементы и животный организм: полевые наблюдения и эксперимент. Свердловск, 1986. С. 68—88.

82. Мамырбаев А. А. Влияние характера питания на обмен циклических нуклеотидов у рабочих фосфорных производств // *Вопр. питания*. 1985. № 2. С. 32—36.
83. Мамырбаев А. А., Жубандыкова Л. А., Бименбетов Т. Д. Минеральный обмен у рабочих фосфорного производства, получавших рекомендованное и фактическое питание // *Гигиена и санитария*. 1985. №7. С. 83—85.
84. Мамырбаев А. А. Гигиенические основы питания рабочих фосфорных производств: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1987. 44 с.
85. Мамырбаев А. А. Фтор и его токсикология. Алма-Ата, 1990. 59 с.
86. Мамырбаев А. А. Гигиена питания работающих на фосфорном производстве. Алма-Ата, 1990. 108 с.
87. Мамырбаев А. А., Касымжанова Ж. К. Итоги и перспективы научных исследований по изучению патогенеза фосфорной интоксикации // Патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика профессиональной интоксикации на фосфорном производстве: Тез. докл. Респ. конф. Чимкент, 1988. С. 19—20.
88. Мамырбаев А. А., Хайдарова Т. С., Жоламанов М. Е. Влияние характера питания на белковый обмен при интоксикации соединениями фосфора и фтора // *Гигиена труда и профзаболевания в химической промышленности Казахстана*. Алма-Ата, 1987. С. 112—120.
89. Мамырбаев А. А. Гигиена труда, профпатология и токсикология при добыче фосфоритов, производстве и использовании фосфорных удобрений. Алма-Ата, 1986. С. 73-81.
90. Мамырбаев А. А., Юмашева С. Ш. Влияние красного фосфора на систему микросомального окисления печени крыс. // *Медицина труда и промышленная экология*. 1994. № 8. С. 40-41.
91. Мамырбаев А. А., Богатова Е. В. Отдаленные последствия воздействия фосфора, фтора и их производных на организм. // *Гигиена труда и профзаболевания*. 1992. №4. С. 29-37.
92. Магда Л. В. Эссенциальные фосфолипиды как модификаторы перекисного окисления липидов мембран при ХФИ в условиях разнохарактерного питания // *Гигиена труда, профпатология и токсикология при добыче фосфоритов, производстве и использовании фосфорных удобрений*. Алма-Ата, 1986. С. 131 — 138.
93. Макотченко В. М., Клейнер А. И. Состояние глюкокортикоидной функции надпочечников при хроническом гепатите токсико-химической этиологии // *Вопросы патологии эндокринной системы*. Алма-Ата, 1984. С. 175—177.
94. Малышева В. А., Матлина Э. Ш. О состоянии синтеза катехоламинов в процессе развития мышечного утомления // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1973. № 8. С.53-59.
95. Мазабаева А. Б. Влияние солянокислого цистеина на содержание рибонуклеопротеидов и сульфгидрильных групп в печени при

экспериментальной острой и подострой интоксикации желтым фосфором // Гигиена труда и профпатология в химической промышленности и сельском хозяйстве Казахстана. Алма-Ата, 1985. С. 33—37.

96. *Матусис И. И.* Витамин С (аскорбиновая кислота) // Витамин. М., 1974. С. 384-413.

97. *Миросниченко Э. И., Жильская Ж. М.* Изменение механохимических свойств АТФ-азной активности и структуры митохондрий печени крыс при воздействии фторида натрия // Вопр. мед, химии. 1975. № 6. С. 586—589.

98. *Москалев Ю. И.* Минеральный обмен. М., 1985. 281 с.

99. *Мусийчук Ю. И., Гребенюк А. Н., Широков А. Ю.* Фтор и его соединения. – Санкт-Петербург: Издательство "Фолиант", 2012. – 104 с.

100. *Мухамеджанова С. У.* К вопросу о влиянии красного фосфора на некоторые показатели липидного обмена крыс // Актуальные вопросы промышленной токсикологии. Алма-Ата, 1989. С. 44—48.

101. *Мэчлин, Л.* Фосфор в питании человека. Фосфор в окружающей среде М., 1977. С. 450—462.

102. *Намсадзе О. Д.* Влияние фтора на минеральный обмен в твердых тканях организма и его значение в этиопатогенезе и лечении кариеса и парадонтоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси, 1966. 19 с.

Натансон А. О. Витамин А // Витамин. М., 1974. С. 46—88.

103. *Некрасова А. С, Стрелюхина Н. А., Лукашев А. А.* Изменение содержания пирувата и цитрата в крови и органах кроликов, вызванное желтым фосфором в условиях подострого опыта // Сб. работ по гигиене труда и профессиональной патологии. Алма-Ата, 1978. Т. 36. С. 78—81.

104. *Николаев О. В., Таракаев В.Н.* Гиперпаратиреоз. М., 1974. 216 с.

105. *Нокина Г. К.* Липиды и липопротеиды сыворотки крови при хронической интоксикации фосфином и фтористым водородом в условиях разнохарактерного питания // Гигиена труда, профпатология и токсикология при добыче фосфоритов, производстве и использовании фосфорных удобрений. Алма-Ата, 1986. С. 117—125.

106. *Нокина Г. К.* Эфирно-холестериновый состав сыворотки крови при ХФИ на фоне различной обеспеченности организма белком и витаминами // Там же. С. 131 —136.

107. *Окунев В. Н., Рымарь-Щербина Н. Б., Воронцова Е. И.* Нуклеиновые кислоты ядер клеток печени и селезенки крыс при интоксикации фторидом натрия // Укр. биохим. съезд. Донецк, 1977. С. 154— 155.

108. *Окунев В. Н., Смоляр В. И., Лаврушенко Л. Ф.* Патогенез, профилактика и лечение фтористой интоксикации. Киев, 1987. 148 с.

109. *Окунев В. Н.* Циклазные системы клеток и питание // Теоретические и практические аспекты изучения питания человека. М., 1980. Т. 1. С. 63.

110. *Орехович. В. Н., Шпикитер В. О.* Биологическое значение, свойства и строение растворимых коллагеноподобных белков. М., 1962. 224 с.

111. Орманов Б. Ж. Метаболизм продуктов перекисидации липидов в нейтрофильных лейкоцитах у больных с хронической интоксикацией соединениями фосфора // Хроническая фосфорная интоксикация и гипербарическая оксигенация. М., 1988. С. 21—24.
112. Орманов Б. Ж. Люминолзависимая хемиллюминесценция нейтрофилов крови у рабочих фосфорного производства // Там же. С. 25—28.
113. Орманов Н. Ж. Содержание токсических веществ в сыворотке крови у больных с хронической интоксикацией соединениями фосфора // Там же. С. 10—12.
114. Орманов Н. Ж. Роль свободных радикалов в патогенезе хронической интоксикации соединениями фосфора // Там же. С. 3—10.
115. Орынбаев Т. О., Корольчук Е. И. Влияние гипербарической оксигенации на активность лейцинаминопептидазы и изоферментов лактатдегидрогеназы при экспериментальной фосфорной интоксикации // Гигиена труда, профессиональная патология и токсикология. Алма-Ата, 1982. С. 67—69.
116. Оспанов Р. М., Орынбаев Т. О. Изменение некоторых показателей углеводного обмена при действии гипербарической оксигенации в условиях фосфорной интоксикации // Гигиена труда, профессиональная патология и токсикология. Алма-Ата, 1982. С. 71—74.
117. Островский Ю. М. Активные центры и группировки в молекуле тиамина. Минск, 1975. 421 с.
118. Панкратова Г. П. Фтористый натрий // Центр международных проектов ГКНТ. М., 1983. 54 с.
119. Параскевопулос Я. Г. Медицинская профилактика и лечение токсических поражений печени у работающих в фосфорном производстве на разных этапах медицинского обслуживания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1983. 26 с.
120. Перцева М. Н., Желудкова З. П., Кузнецова Л. А. О взаимодействии цГМФ и цАМФ и их влиянии на углеводный метаболизм мышц // Вопр мед химии 1978. Т. 24, №4. С. 528 — 533.
121. Рахов Г. М. О значении кальция и фтора питьевой воды в этиологии эндемического зоба // Вопросы гигиены населенных мест. Киев, 1964. Т. 5. С. 61—65.
122. Розенцвайг А. М., Потеряева Г.Е. К вопросу о влиянии вдыхания пыли гранулированного суперфосфата на содержание витамина С в различных органах подопытных животных // Вопросы оздоровления суперфосфатных производств. Одесса, 1961. Вып. 15. С. 113—118.
123. Рузуддинов С. Р., Шалхаров С. Клинические поражения зубочелюстной системы крыс, помещенных в условиях фосфорного производства // Гигиена труда и профессиональная патология и токсикология. Алма-Ата, 1982. С. 74—77.

124. Рузуддинов С. Р., Пилат Т. Л. Изменение в ИК-спектре зубного камня у рабочих фосфорных производств // Актуальные вопросы профпатологии и токсикологии. Алма-Ата, 1983. С. 162—163.
125. Рузуддинов С. Р., Петрович Ю. А., Мамырбаев А. А. Показатели белкового обмена костей и зубов крыс, находившихся в условиях фосфорного производства // Стоматология. 1985. Т. 64, № 4. С. 14—18.
126. Рымарь-Щербина Н. Б. Влияние глутамина, тимидина и оротата на содержание нуклеиновых кислот в ядрах клеток регенерирующей печени при интоксикации фторидом натрия // Укр. биохим. журн. 1976. Т. 45, № 3. С. 375—377.
127. Рыбальченко В. К., Курский М. Д. Молекулярная организация и ферментативная активность биологических мембран. Киев, 1977. 209 с.
128. Сабырбаева Х. С., Белоскурская Г. И. Показатели содержания глутатиона и его фракций в крови работающих фосфорного производства // Сб. работ по гигиене труда и профессиональной патологии. Алма-Ата, 1978. Т. 36. С. 34—38.
129. Сабырбаева Х. С., Некрасова А. С. Состояние энергетического обмена при хроническом отравлении желтым фосфором // Гигиена труда, профессиональная патология и токсикология. Алма-Ата, 1984. С. 63—66.
130. Сергеева В. М. Влияние тиреоидина на процессы перекисления липидов в микросомах печени крыс при хронической фосфорной интоксикации на фоне различного питания // Гигиена труда, профпатология и токсикология при добыче фосфоритов, производстве и использовании фосфорных удобрений. Алма-Ата, 1986. С. 97—102.
131. Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. М., 1969. 375 с.
132. Смоляр В. И. Питание и формирование органического матрикса костной ткани // Вопр. питания. 1984. № 4. С. 3—7.
133. Смоляр В. И. Влияние дефицита аминокислот на рост и формирование костной ткани // Вопр. питания. 1985. № 3. С. 38—42.
134. Соколов С. В., Спиричев В. Б., Адрианов Н. В. Изучение механизма витамин - Д-зависимого всасывания Са в кишечнике. Взаимосвязь активного транспорта Са с освобождением неорганического фосфата на базальной стороне кишечного эпителия // Вопр. мед. хим. 1982. № 2. С. 99—108.
135. Спиричев В. Б. Биохимические основы В-авитаминоза // Молекулярные процессы патологии / Под ред. В. Н. Ореховича. М., 1966. С. 220—268.
136. Спиричев В. Б., Конь И. Я. Жирорастворимые витамины и мембраны // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. 1978. Т. 23. С. 425—435.
137. Спиричев В. Б., Исаева В. А. Витамин Д и коллаген костной ткани // Вопр. мед. хим. 1984. № 2. С. 5—17.
138. Стрелюхинна Н. А., Лукашев А. А., Некрасова А. С. Влияние желтого фосфора на углеводный обмен крыс и кроликов в условиях острого

опыта // Сб. работ по гигиене труда и профессиональной патологии. Алма-Ата, 1978. Т. 36. С. 73—78.

139. *Стрелюхина Н. А., Мазабаева А. Б.* Влияние цистеина и сульфат-иона на содержание суммарного белка во внутренних органах животных при экспериментальной фосфорной интоксикации // Гигиена труда и профессиональная патология в химической промышленности и сельском хозяйстве Казахстана. Алма-Ата, 1985. С. 54—60.

140. *Стрелюхина Н. А., Мамырбаев А. А., Лукашев А. А.* Патоморфологические изменения во внутренних органах при экспериментальной хронической интоксикации красным фосфором. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1992. №4. С. 15-17.

141. *Стрелюхина Н. А.* Сравнительная характеристика влияния цистеина и сульфат-иона на течение экспериментальной хронической интоксикации желтым фосфором по данным гистохимических исследований // Гигиена труда и профзаболевания в химической промышленности Казахстана. Алма-Ата, 1987. С. 99—105.

142. *Строчкова Л. С., Сороковой В. И.* Влияние соединений фтора на ферменты клетки // Усп. совр. биол. 1983. Т. 96, № 5. С. 211—223.

143. *Тажобаев Ш. С., Мамырбаев А. А.* Основные показатели баланса кальция и фосфора при различных формах белково-витаминной недостаточности // Вопр. питания. 1982. № 5. С. 43—47.

144. *Тажобаев Ш. С., Мамырбаев А. А.* Влияние недостаточности пищевых протеинов и витаминов группы В на содержание кальцийсвязывающего белка в слизистой оболочке тонкой кишки // Там же. 1983. № 4. С. 48—50.

145. *Тажобаев Ш. С., Мамырбаев А. А., Тахтаев Ф. Х.* Влияние комбинированного действия фтористого водорода и фосфина на структурно-функциональные свойства мембран саркоплазматического ретикула миокарда в условиях разнохарактерного питания // Там же. 1985. № 5. С. 40—49.

146. *Тажобаев Ш. С., Мамырбаев А. А.* Фосфолипидный состав липидов мембран субклеточных структур печени крыс при различном питании и воздействии соединениями фосфора и фтора // Там же. 1986. № 1. С. 51—55.

147. *Тажобаев Ш. С., Мамырбаев А. А., Кожакметова Е. Б.* Модифицирующее влияние питания на мутагенный эффект соединений фосфора и фтора // Там же. 1987. № 4. С. 63—66.

148. *Тарасов Ю. А., Шейбик В. М., Мойсеев А. Г.* Функциональная активность коры надпочечников при недостаточности пантотената и введении витамина или его производных // Там же. 1985. № 4, С. 51—54.

149. *Тихонов И. Н., Шеремет Г. С., Ежкова Т. С.* Состояние симпатoadреналовой системы у больных хронической фосфорной интоксикацией // Вопр. эндокринологии. Алма-Ата, 1989. С. 119—120.

150. Токарь В. И., Савченко О. Н. Влияние неорганических соединений фтора на функциональное состояние системы гипофиз—семенники // Пробл. эндокринологии. 1977. Т. 23, № 4. С. 104—107.
151. Токарь В. И., Гурович Л. А. К механизму снижения экскреции тестостерона с мочой у больных с хронической фтористой интоксикацией // Гигиена труда и профзаболевания. 1979. №1. С. 37—39.
152. Токарь В. И. Сравнительная характеристика нарушений гормональной функции у рабочих производств алюминия и фтористых соединений // Сб. науч. тр. Моск. НИИГигиены, 1981. № 3. С. 36—39.
153. Тонкошкурова О. А., Утегенова К. М. Влияние гипербарической оксигенации на перекисное окисление в эритроцитах больного хронической интоксикацией фосфором и его соединениями // Хроническая фосфорная интоксикация и гипербарическая оксигенация. М., 1988. С. 58—60.
154. Трусов Н.В., Гусева Г.В., Бекетова Н.А., Аксенов И.В., Авреньева Л.И., Кравченко Л.Д. Влияние дефицита витаминов в рационе крыс на индуцибельность цитохрома P450. // Вопросы питания. 2014. №3. С. 4-11.
155. Тулеев И. Т. Влияние желтого фосфора на биоэнергетические системы печени и коррекция возникающих нарушений с помощью гипербарической оксигенации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1984. 16 с.
156. Тутельян В. А. Итоги науки и техники // Токсикология: Питание и процессы биотрансформации чужеродных веществ. М., 1987. Т. 15. 211 с.
157. Удалов З. Ф. К вопросу о влиянии новокаина на переносимость белыми крысами пребывания на больших высотах / Влияние парааминобензойной кислоты // Бюл. exper. биол. и мед. 1962. № 10. С. 82—84.
158. Фролов И. А., Бейл Е. А., Волкова И. С., Сирота И. И. Состояние экскреции катехоламинов и ДОФА у больных обменно-алиментарным ожирением // Вопр. мед, хим. 1974. Т. 20, № 3. С. 257—265.
159. Фролов И. А., Оленева В. А. Некоторые особенности метаболизма липидов и катехоламинов при осложнении алиментарного ожирения сахарным диабетом в латентной форме // Вопр. питания. 1981, № 4, С. 7—10.
160. Халмурадов А.Г., Тоцкий В.Н., Чаговец Р.В. Транспорт жирорастворимых витаминов, Киев, 1980. 216 с.
161. Халмурадов А.Г., Тоцкий В.Н. Механизмы транспорта аскорбиновой кислоты через биологические мембраны // Укр. биохим. журн. 1982. Т 54 № 1 С. 96-106.
162. Храпова Н. Г. Кинетические особенности действия токоферолов как антиоксидантов // Биофизика. 1977. Т. 22, № 3. С. 436—443.
163. Хусаинова К. К., Семенов Г. В., Перманова В. В. Морфологические изменения щитовидной железы при фтористой интоксикации // Здравоохранение Казахстана. 1971. № 12. С. 42.

164. Черкинский С. Н., Заславская Р. М. Значение фтора питьевых вод в развитии эндемического зоба // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1956 Т. 2, № 4. С. 70—75.
165. Черниковская Л. Д. Функциональное состояние щитовидной железы при воздействии основных вредностей фосфорного производства // Гигиена труда и профессиональная патология и токсикология. Алма-Ата, 1981. Т. 17. С. 56—62.
166. Черниковская Л. Д. К оценке показателей функционального состояния щитовидной железы в ранней диагностике хронической фосфорной интоксикации // Актуальные вопросы профпатологии и токсикологии. Алма-Ата, 1983. С. 79—81.
167. Чуваков К. Ч., Хусаинова К. К., Попов Т. А. Гистоавтордиографические данные щитовидной железы при фтористой интоксикации // Здравоохранение Казахстана. 1971. № 7. С. 38.
168. Шарманов Т.Ш. Питание и здоровье. Витамин С и реактивность организма.
169. Алма-Ата, 1974. 246 с.
170. Шарманов Т.Ш. Витамин А и белковое питание. М., 1979. 228 с.
171. Шарманов Т. Ш., Мамырбаев А. А., Тажибаев Ш. С. Влияние жирорастворимых витаминов на обмен нуклеиновых кислот и белка // Вопр. мед. химии, 1982. № 6. С. 10—18.
172. Шарманов Т. Ш., Тахтаев Ф. Х., Мамырбаев А. А. Влияние характера питания на активность транспортных АТФ-аз мембран сердечной мышцы и печени // Вопр, мед. химии. 1985. М 5. С. 26—29.
173. Шатерников В. А. Витамин Е // Витамины. М., 1974. С. 125—148.
174. Шеремет Г. С., Тихонов Н. Н., Ежкова Т. С. Содержание ацетилхолина, норадреналина и серотонина в крови при фосфорной интоксикации // Гигиена труда, профпатология и токсикология при добыче фосфоритов, производстве и использовании фосфорных удобрений. Алма-Ата, 1986. С. 81—87.
175. Щицкова А. П. Метаболизм кальция и его роль в питании детей. М.. 1984. 107 с.
176. Шортанбаева М.А., Варшавская С.П. Здравоохранение Казахстана, 1976, №5. С. 87-89.
177. Шортанбаева М.А. Экспериментальная медицина. Алма-Ата, 1978. С. 27-29.
178. Юмашева С.Ш. Функциональное состояние цитоплазматической сети гепатоцитов у крыс при острой интоксикации красным фосфором // Актуальные вопросы промышленной токсикологии. Алма-Ата, 1989. С. 49—50.
179. Юнусметов И. Р., Морошкин В. П., Юнусметов Т. И. Изменения содержания некоторых элементов в костях животных с хронической фосфорной интоксикацией // Патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика профессиональной интоксикации на фосфорном производстве. Чимкент, 1988. С. 78—79.

180. Юсупова Т.Ю., Курмашев А.К., Бердыходжин М.Т. Минералокортикоидная функция коры надпочечников у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию желтого фосфора и его соединений // Гигиена труда, профессиональная патология и токсикология. Алма-Ата, 1981. Т. 17. С. 49—53.
181. Юсупова Т.Ю., Адrenокортикотропная активность гипофиза и глюкокортикоидная функция коры надпочечников у лиц, занятых в производстве фосфора // Там же. С. 53—56.
182. Юсупова Т. Ю., Белоскурская Г. И., Айтбембетов Б. Н. Экскреция 17-кетостероидов и их фракций у больных ХФИ // Вопросы патологии эндокринной системы. Алма-Ата, 1984. С. 172—174.
183. Яхнина Д. Н. Возможный механизм защитного действия а-токоферола при экспериментальной гипоксии // Вопр. мед. химии. 1980. Т. 26, № 1. С. 88—91.
184. Allman D. W. Effect of fluoride water on 3—5 cAMP levels in vari ous rat tissues // J. Dent. Res. 1978. V. 57. N 9—10. P. 881.
185. Alonko R., Adharanga J. C., Wutmon R. J. Tyrosine leading enhances catecholamine excretion by rat. // J. Neural. Transm. 1980. V. 49, N 1—2. P. 31—43.
186. Anderson M. P., Hunt R. D., Griffiths H.J., McIntura K. W. Long time effect of low dietary calcium;iphosphate ratio on the skeleton of Cebus Albifrous monkegs // J. Nutr. 1977, V. 107, N 5. P. 834—839.
187. Anna L. Choi, Ying Zhang. Association of lifetime exposure to fluoride and cognitive functions in Chinese children: A pilot study. / Neurotoxicology and Teratology. 2014. P.16-32.
188. Anthony L. E., Edozien J. C. Experimental protein and energy defocoencies in the rat // J. Nutr. 1976. V. 105, N 6. P. 631—648.
189. Atkinson F. F., Hard G. C. Chronic fluorosis in the Guinea pig // Nature (L.), 1966. V. 211, N 5047. P. 429—430.
190. Austin L. A., Heath H. Calcitonin: physiology and pathophysiology // New England Journal of Medicine. 1981. V. 304. P. 269—278.
191. Baum B. J., Moss J., Breul S. D., Crystal R. G. Associated in normal human fibroblasts of elevated levels of adenesine 3-5-monophosphate with a selective decrease in collagea production // J. Biol. Chem. 1978. V. 253. N 10. P. 3391—3394.
192. Belorin-Fout E., Tamayo J., Martin K. Uncoupling of the parathyroid hormonereceptor adenylate cyclase system during dietary phosphorus deprivation // Kidney Ynt. 1982. V. 21, N 1. P. 129.
193. Bhardwaj M., Shashi A. Dose effect relationship between high fluoride intake and biomarkers of lipid metabolism in endemic fluorosis. / Biomedicine & Preventive Nutrition. Vol. 3. 2013. P. 121-127.
194. Birnbaumer L. Hormone-sensitive adenyl cyclase; useful models for studying hormone-receptor functions in cell-free systems// Biochim. et biophys. acta, 1973. V. 300. P. 129—158.

195. *Boyer P. D.* The preparation of reversible oxidation product of α -tocopherol, α -tocopheroxide and of related oxides // *J. Amer. Chem. Soc.* 1951. V. 73, N 2. P. 733—740.
196. *Bohm K.* Die Flavonoide Arzneimittel Forschung 1—4 // *Mitteilung.* 1959. V. 9. P. 647, 778; 1960. V. 10. P. 188.
197. *Boros I., Mozsik G., Keszler P.* Effect of F- on major salivary glands, the amylase activity, stimulated salivary flow response and cAMP levels in parotid gland of rats consuming F- via drinking water // *Fluoride.* 1984. V. 17. N 4. P. 217—223.
198. *Burgi H., Siebenhutter L., Miloni E.* Fluorine and thyroid gland function; A review of the literature // *Klin. Wochenschr.* 1984. V. 62, N 12. P. 564—569.
199. *Callam M.* Das element fluor als spezifikum für die nebenschilddrüse // *München. Med. Wschr.* 1935. Bd. 2. S. 1534—1535.
200. *Carson P. E., Tarlov A. K.* Biochemistry of haemolysis // *Ann. Rev. Med.* 1962. V. 13. P. 105—108.
201. *Centeno V.A., Fontanetti P.A., Interlandi V., Ponce R.H., Galara R.V.* Fluoride alters connexin expression in rat incisor pulp. / *Archives of Oral Biology.* Vol. 60. 2015. P. 313-319.
202. *Cerklewski F., Ridlington L., Bills N.* Influence of dietary chlorine fluoride bioavailability in the rat. // *J. Nutr.* 1986. V. 116, N 4. P. 618—624.
203. *Chalopin H., Mouton M., Ratsimamanga A. R.* Some interrelation between ascorbic acid and adrenal function // *World Rev. of Nutr. a. Dietetics* Basel—New York. 1966. N 6. P. 165
204. *Chen L. N., Chang H. M.* Effect of high level of vitamin C on tissue antioxidant status of guinea pigs. // *J. Vitam. and Nutr. Res.* 1979. N 1. P. 87—91.
205. *Chvapil M.* Physiology of connective tissue Prague // *Czechoslovak medical press.* 1967. P. 417—419.
206. *Chuan-Zhi Gui, Long-Yan Ran.* Change of learning and memory ability and brain nicotinic receptors of rat offspring with coal burning fluorosis. / *Neurotoxicology and Teratology.* Vol. 32. 2010. P.536-541.
207. *Cohrs P.* Zur pathologischen anatomie and pathogenese der chronischen fluorvergiftung des kidnes. // *Dtsch. Tierärztliche Wochenschrift.* 1941. Bd 49, N 29. S. 352—357.
208. *Conde R. D., Franze-Fedlman M. T.* Increased transcription and decreased degradation control the recovery of liver ribosomes after a period of protein starvation // *J. Biochem.* 1980. V. 192. N 3. P. 935—940.
209. *Cristiane Alves Paz de Carvalho, Cesar Augusto Zanlorenzi Nicodemo.* Dental fluorosis in the primary dentition and intake of manufactured soy-based foods with fluoride. / *Clinical Nutrition.* Vol. 32. Issue 3. 2013. P.432-437.
210. *Cruess R. L., Clark J.* The effect of vitamin D deficiency on the lipids of bone matrix // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971. V. 136. P. 415—419.
211. *Day T. K., Powell-Jackson P. R., Domzalska E.* Fluoride, water hardness and endemic Goitre // *Lancet.* 1972. V. 1, N 7761. P. 1135—1138.

212. *De Eds F.* Physiological effects and metabolic fate of flavinoids // The pharmacology of plant phenolics. London, 1959. P. 91.
213. *De Luce L., Walf G.* Vitamin A and mucus secretion A brief review of the effect of vitamin A on the biosynthesis of glycoprotein // *Z. Vitaminforsch.* 1970, N 40. P. 284—287.
214. *Dianzani M. U.* Liver damage and regeneration after poisoning // The hepatobiliary system. Fundamental and pathological mechanism N. Y; London, 1976. P. 205—223.
215. *Dianzani M. U.* Biochemical aspects of fatty liver // Biochemical mechanism of liver injury. London. N. Y. and San-Francisco, 1978. P. 45—95
216. *Dierkes-Tusek U., Glaser U., Oldiges H., Hettwer H.* Wirkung von organophosphaten auf herpz-APP-asen von ratten // *Arzneim. Forsch.* 1084. V. 34. N 6. P. 671—678.
217. *Dokkum V.* The effects of a high-animal and high-vegetable—protein diet on mineral balance and bowel function of young men. // *Brit. J Nutr.* 1986 V 56, N 2. P. 341—348.
218. *Domzalska E.* Wplyw fluorku sodu na przysadke, tarczyce, prytarcryce i nadnercze u szczyra biolyego // *Cras. Stomat.* 1966. V. 19. N 8. P. 839—844.
219. *Dougherty J. J., Hoekstra W. G.* Effect of vitamin E and selenium on copperinduced lipid peroxidation in vitro and on acute lopper toxicity. Dept of Cell-Biol, Mayo Clinic. Rochester. MN 55905. US // *Proc Soc Exp. Biol. and Med.* 1982. V. 169, N 2. P. 201—208.
220. *Dousset J. C, Rioufol R., Levy P., Bourbon P.* Influence de l'acide fluorhydrique inhale sur le cholesterol plasmatique de cobages avec on sans carence en vita-mjne C // *Ann. pharm. fr.* 1984. V. 42, N 5. P. 425—429.
221. *Ekambaram Perumal, Vanaja Paul.* A brief review on experimental fluorosis. / *Toxicology Letters.* Vol. 223. 2013. P. 236-251.
222. *Engstrom G. W., Horst R. L., Reinhardi T. A., Littleadike E. T.* Effect of dietary phosphorus levels on porcine renal 25-hydroxyvitamin D α - and 24-hydroxylase activities and plasms 1,25-dihydroxyvitamin D₃ concentration // *J. Anim. Sci.* 1985, V. 60. N 4. P. 1005—1011.
223. *Ercan Varol, Selahattin Akcay.* Impact of chronic fluorosis on left ventricular diastolic and global function. / *Science of The Environment.* Vol. 408. 2010. P.2295-2298.
224. *Ericsson Y., Uebert S., Applegren L. E.* Autoradiographic localization of radio-active fluoride (F¹⁸) in developing teeth and bones // *Acta Odent. Scand.* 1960. V. 18. P. 253—261.
225. *Fell N. B.* The effect of vitamin A and C on cells and tissues in culture // *Cells and tissues in culture.* London and New York, 1965. V. 1. P. 659—699.
227. *Fine K. M., Dupont J., Mothias M. M.* Rut platelet prostaglandin cyclic AMP and lipid response to variotions in dietary fat. // *J. Nutr.* 1981. V. 111, N 4. p. 699—707.

228. *Franke J.* Histological changes of human fluorosis, experimental fluorosis in animals and osteoporosis following sodium fluoride therapy // *Fluoride*. 1972. V. 5, N 4. P. 182—199.
229. *Gabe M., Parrot J.* Mecanisme de L'action de la vitamine C₂ (vit. P) sur la glande thyroide // *C. R. Soc. biol.* 1950. V. 144. P. 343.
230. *Goldsmith R. S., Ingbar S. N.* Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies // *New England Journal of Medicine*. 1966. V. 274. P. 1—7.
231. *Goldsmith R. S.* Multiple effects of phosphate therapy (editorial) // *Ibid.* 1970. V. 282. P. 927—928.
232. *McGown E. L., Kolsted D. L., Suttie I. W.* Effect of dietary fat on fluoride absorption and tissue fluoride retention in rats // *J. Nutr.* 1976. V. 106, N 4. P. 575—579.
233. *De Grandi.* The routine demonstration of C cells in human and animal thyroid glands // *Virchows Arch. Abt. B. Zellpath.* 1970. Bd. 2. S. 137—150.
234. *Grandgaud R., Nlcot M., Savoure N.* Participation des vitamines a la syntheses d'hormones // *Ann. nutr. et aliment.* 1969. Bd. 23, N 5. S. 17—37.
235. *Hemmila M., Hihkio M., Kasanen J.-P., Turunen M., Jarvela M., Suhonen S., Pasanen A.-L., Norppa H.* Cytotoxicity and genotoxicity in vitro and irritation potency in vivo of two red phosphorus-based pyrotechnic smokes. / *Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. Vol. 701. Issue 2. 2010. P.137-144.
236. *Herman M., Roslik F.* Zur Toxizitätsfrage des Fluors // *Deutsche Zahnärztl. Ztschr.* 1959. Bd. 4. S. 337—347.
237. *Hlynczak A. J., Adamowicz A.* Zachowanie się wapnia i magnezu w surowicy ludzi narażonych na działanie związków fluoru, w zależności o wieku i czasu pracy // *Med. pr.* 1980. V. 31, N 5. P. 345—349.
238. *Hodge H. C., Rochester N. V.* Fluoride metabolism: its significance in water fluoridation // *J. Amer. Dent. Ass.* 1956. V. 52, N 3. P. 307—314.
239. *Hohenegger M., Huber I., Eches H., Vermes M.* Metabolism of free fatty acid and triacylglycerol in acute and subacute fluoride intoxication of the rat // *Arch. Toxicol.* 1986. V. 39, N 4. P. 285—289.
240. *Holland R.* Cytotoxicity of fluoride // *Acta odontol. scand.* 1980. V. 38, N 2. P. 63—79.
241. *Harl W. H., Huag M.* Klinische Bedeutung der Hypophosphstämie // *Aktuel. Ernährungsmed.* 1986. Bd. 11, N 4. S. 184—189.
242. *Harris S. S., Navia J. M.* Interaction of vitamin A deficiency and excess fluoride in calcification of rat bones and teeth // *Acta vitamin, et enzymol.* 1984 V. 8, N 3. P. 201—209.
243. *Hui Xu, Yu-lai Zhou, Xui-yun Zhang, Peng Lu, Guangsheng Li.* Activation of PERK signaling through fluoride-mediated endoplasmic reticulum stress in OS732 cells. / *Toxicology*. Vol. 277. 2010. P. 1-5.
244. *Issa S., Ziliefeld P., Keck E. et al.* Cansequences of phosphate leading in normal subjects // *Calcified Tissue Int.* 1981. V. 33. P. 19.

245. *Jaya R. K.* Endocrines in protein-energy malnutrition // *World Rev. Nutr. Diet.* 1982. V. 39. P. 53—89.
246. *Johnson B. C, Wolf G.* The function of vitamin A in carbohydrate metabolism. Its role in adrenocorticoid production // *Vitamins and Hormones.* 1960. V. 18. P. 459—563.
247. *Jowsey J., Riggs L. B., Kelly P., Hoffman D. L.* Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis // *Amer. J. Med.,* 1972. V. 53, N 1. P. 43—49.
248. *Kanta J., Bartos F., Chimelar V.* Influence of cAMP on DNA synthesis in slices of regenerating rat liver // *Physiologia bohemoslovaca,* 1978. V. 27. P. 225—229.
249. *Keke Miao, Lei Zhang, Shuying Yang, Wei Qian, Zigui Zhang.* Intervention of selenium on apoptosis and Fas/FasL expressions in the liver of fluoride-exposed rats. / *Environmental Toxicology and Pharmacology.* Vol. 36. 2013. P.913-920/
250. *Kleiner H. S., Miller A., Allwun D. W.* Effect of dietary fluoride on rat tissue 3—5-cAMP levels // *J. Dent. Res.* 1979. V. 58, N 9. P. 1920.
251. *Kravchenko J., Rango T., Akushevich I.* The effect of non-fluoride factors on risk of dental fluorosis: Evidence from rural populations of the Main Ethiopian Rift. / *Science of the Total Environment.* Vol. 488-489. 2014. P. 595-606.
252. *Krishnamurthy S., Kartha V. N. R.* Vitamin A-induced haemolysis and lipid peroxidation: effect of vitamin E, D and antioxidants // *Curr Sci.* 1973. V, 42, N 7. P. 225—227.
253. *Krishnamaschari K. A. V.* Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease // *Progr. Food and Nutr. Sci.* 1986. V. 10, N 3—4. P. 279—314.
254. *Krook L., Barret R. B., Usui K., Wolke R. E.* Nutritional secondary hyperparathyroidism in the cat // *Cornell Veterinarian.* 1963. N 53. P. 224—240.
255. *Kun-li Luo, Ling Li, Shi-xi Zhang.* Coal-burning roasted corn and chili as the cause of dental fluorosis for children in southwestern China. / *Journal of Hazardous Materials.* Vol. 185. Issues 2-3. 2011. P.1340-1347.
256. *Lampi K. J., Manthias M. M., Rengers B. D., Allen K. G.* Dietary copper and copper dependent superoxide dismutase in hepatic prostaglandin synthesis by rat liver homogenates // *Nutr. Res.* 1988. V. 8, N 10. P. 1191—1202.
257. *Laflamme G. H., Jowsey J.* Bone and soft tissue changes with oral phosphate supplements // *Journal of Clinical investigation.* 1972. V. 51, P. 2834—2840.
258. *Lavollay J., Neumann J.* Problems posed by the activity of certain flavonoids on vascular resistance // *The pharmacology of plant phenolics* London 1959. P. 103.
259. *Leite G.A.S., Sawan R.M.M.* Exposure to lead exacerbates dental fluorosis. / *Archives of Oral Biology.* Vol. 56. 2011. P. 695-702.

260. *Lemel M, B., Linkswiler H. M.* Calcium metabolism in the young adult male as affected by level and form of phosphorus intake and level of calcium intake // *J. Nutr.* 1981. V. 111, N 2. P. 315—324.
261. *Levey G. S.* Restoration of norepinephrine-responsiveness of solubilized myocardial adenylate cyclase by phosphatidylinositol // *J. Biol. Chem.* 1971. V. 246. P. 7405-7407.
262. *Levey G. S.* The role of phospholipids in hormone activation of adenyl cyclase // *Rec. Progr. Hormones Res.* 1973. V. 29. P. 361—386.
263. *Lina Zhao, Yanni Yu, Chaonan Deng.* Protein and mRNA expression of Shh, Smo and Gli1 and inhibition by cyclopamine in hepatocytes of rats with chronic fluorosis. / *Toxicology Letters.* Vol.225. 2014. P.318-324.
264. *Machoy Z.* Biochemiczne mechanizmy działania związków fluoru // *Folia med, cracov.* 1987. V. 28. N 1—2. P. 61—81.
265. *Mack J. P., Lui N. S. T., Roels O. K., Anderson O. R.* The occurrence of vitamin A in biological membranes // *Biochim et biophys. acta.* 1972. V. 288, N 1. P. 203—209.
266. *Maiko Suzuki, John D. Bartlett.* Sirtuin 1 and autophagy protect cells from fluoride-induced cell stress. / *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.* Vol. 1842. 2014. P. 245-255.
267. *Mandinic Z., Curcic M., Antonijevic B., Lekic C.P., Carevic M.* Relationship between fluoride intake in Serbian children living in two areas with different natural levels of fluorides and occurrence of dental fluorosis. / *Food and Chemical Toxicology.* Vol. 47. Issue 6. 2009. P.1080-1084.
268. *Mancini M., Rivellese A., Genovese S., Riccardi B.* Metabolic effects of a diet enriched in dietary fibre // *New Trends Pathophysiol. and ther large bowel. proc. int. symp. (Bologna. 1983).* Amsterdam, 1983. P. 247—253.
269. *Manganiello V. C., Vaughan M.* Activation and inhibition of fat cell adenylate cyclase by fluoride // *J. Biol. Chem.* 1976. V. 251, N 2. P. 6205—6209.
270. *Marrs T. C* Histological changes produced by exposure of rabbits and toadfishes produced from red phosphorus // *Toxicol. Lett.* 1984. V. 21, N 2. P. 141—146.
271. *Melette S.* Interrelationships between vitamin K and estrogenic hormones // *Am. J. clin. Nutr.* 1961. V. 9. P. 109.
272. *Messer O.* Natriumfluorid und Knochen-Wachstum // *Dtsch. Med.* 1975. Bd. 3, N 19. S. 969—975.
273. *Messer H. H.* Fluoride: Biochem. Essent Ultrafine Elem. New York; London, 1984. P. 55—87.
274. *Mingh M., Kanwar K. C.* Effect of fluoride on copper manganese and zinc in bone and kidney // *Fluoride.* 1983. V. 16. N 3. P. 187.
275. *Monsour P. A., Kruger B. J., Smid J. R.* Effect of a single intravenous dose of sodium fluoride on plasma electrolytes and metabolites rats, rabbits. and guinea pigs // *J. Dent. Res.* 1985. V. 64, N11. P. 1281—1285.

276. *Monsour P. A., Smid J. R., Kruger B. J.* The effect of intravenous sodium fluoride and synthetic salmon calcitonin on plasma total calcium, inorganic phosphate and ionic fluoride // *Calcified Tissue Int.* 1987. V. 41, N 2. P. 105—111.
277. *Morava E., Heggi Z., Winter M., Tatjain R.* Effect of vitamin D on hydroxyproline of rat bones // *Acta physiol. acad. sci. hung.* 1971. V. 39. P. 279—282.
278. *Morrissey R. L., Wasserman R. H.* Calcium absorption and calcium-binding protein in chicks on differing calcium and phosphorus intakes // *Amer. J. Physiol.* 1971, V. 220. P. 1509—1515.
279. *Nanba A. M., Nagata Y., Kitajima S., Nakazawa K.* Distribution and different activation of adenylate cyclase by NaF and of guanylate cyclase by NaN₃ in neuronal and glial separated from rat cerebral cortex // *Brain Res.* 1981. V. 218, N 1—2. P. 267—272.
280. *Nath N.S., Bhattacharya I., Tuck A.G., Schlipalius D.I., Ebert P.R.* Mechanisms of Phosphine Toxicity // *Journal of Toxicology.* 2011. V. 2011. P. 1-9.
281. *Nicol M., Bakhary B.* Catecholamine surrenaliennes et leur metabolisme chez le rat carencé en vitamine A // *Ann. Nutr. and Metab.* 1983. V. 27, N 3. P. 220—227.
282. *Ogilvie A. L.* Histologic findings in the kidney, liver, pancreas, adrenal and thyroid of the rat following sodium fluoride administration // *J. Dent. Res.* 1953. V. 32, N 3. P. 387—397.
283. *Okayasu I., Mitsuru T., Fumiyoshi Y.* Hyperplastic nodules of thyroid parafollicular cells (C cells) in rats induced by prolonged low dose ingestion of NaF // *Fluoride.* 1985. V. 18, N 2. P. 111 — 117.
284. *Olgaard K., Schwartz J., Arbelaiz M.* Effect of phosphorus (P_i) on the PIH stimulated cAMP, release by canine bones // *Calcified Tissue Int.* 1982. V. 34, N 12. P. 1.
285. *Omoto M., Imai T., Moteyi M., Harada T.* Effect of long term administration of phosphate on the liver, kidneys, muscles, bone and inorganic elements in the plasma, urine, feces of mice // *J. Toxicol. Sel.* 1988. V. 13, N 4. P. 334—337.
286. *Paradisi L., Pannangini C., Negro F., Parola M.* Behavior of cyclic nucleotides and Ca² levels in liver tissue of rats poisoned by white phosphorus and trichloro- bromomethane // *Cell. Biochem. and Funct.* 1984. V. 2, N 2. P. 111—114.
287. *Pattel J. M., Pawar S. S.* Effect of riboflavin deficiency on liver microsomal enzyme system and lipid peroxidation in male rats // *Indian J. Biochem. Biophys.* 1973. V. 10, N 1. P. 73—75.
288. *Perkinson J. D., Whitney I. B., Monroe R. A.* Metabolism of ¹⁸F in domestic animals // *Amer. J. Physiol.* 1955. V. 182. P. 383—389.
289. *Peterson P. A., Nilsson S. F., Ostberg L., Pask L.* Aspects of the metabolism of retinol-binding protein and retinol // *Vitamins and hormones.* 1984. V. 32. P. 181—214.

290. *Petrone P., Guarino F.M., Giustino S., Gombos F.* Ancient and recent evidence of endemic fluorosis in the Naples area. / *Journal of Geochemical Exploration*. Vol. 131. 2013. P.14-27.
291. *Posner A. S., Eanes E. D., Harper R. A., Zipkin I.* X-ray diffraction analysis of the effect of fluoride in human bone apatite // *Arch. Oral. Biol.* 1963. V. 8, P. 549—570.
292. *Posner A. S., Eanes E. D., Zipkin I.* X-ray diffraction analysis of the effect of fluoride on bone // *Calcified tissue*. Ed. L. J. Riehella, M. J. Dallemague. Collection des colloques de l'universita de liege (Belgien), 1965. P. 79—88.
293. *Qin S.-L., Deng J., Lou D.-D., Yu W.-F., Pei J., Guan Z.-Z.* The decreased expression of mitofusin-1 and increased fission-1 together with alterations in mitochondrial morphology in the kidney of rats with chronic fluorosis may involve elevated oxidative stress. / *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. Vol. 29. 2015. P.263-268.
294. *Raisz L. G., Nietmann I.* Effect of phosphate, calcium and magnesium on bone resorption and hormonal responses in tissue culture // *Endocrinology*. 1969. V. 85. P. 446—452.
295. *Rango T., Kravchenko J., Atlaw B.* Groundwater quality and its health impact: An assessment of dental fluorosis in rural inhabitants of the Main Ethiopian Rift. / *Environment International*. Vol. 43. 2012. P.37-47.
296. *Rethy A., Tomasi V., Trevisani A.* The role of lipids in the of adenylate cyclase of rat liver plasma membranes // *Arch, Biochem. and Biophys.* 1971. V. 147. P. 36—40.
297. *Ribotta P. B., Parola M., Barrera G., Carasso M. C.* Modificazioni dell'attivata Na⁺. K⁺—ATP-ase e 5'-nucleotidase in plasmamembrane isolate da fegato di ratto in seguito alla intossicazione acuta con fosforo giallo // *Bell. Soc. ital. biol. sper.* 1982. V. 58, N 23. P. 1589-1596.
298. *Robles H.* Phosphorus. / *Reference Module in Biomedical Sciences/ Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*. 2014. P.920-921.
299. *Rowe J. C., Wood D. H., Rome D. W., Raisz L. D.* Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk // *New England Journal of Medicine*. 1979. V. 300. P. 293-296.
300. *Russanov E., Balevska P., Ivancheva E., Kirkova M.* Lipid peroxidation in liver mitochondria from copper-loaded rats // *Acta physiol et pharmacol. bulg.* 1985. V. 11, N 2. P. 62—67.
301. *Roels O. A., Anderson O. R., Lui N. S. T., Shah D. O.* Vitamin A and membranes // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1969. V. 22, N 5. P. 1020—1033.
302. *Sann L., Bienvenu F., Lahet C.* Comparison of the composition of breast milk from mothers of term and preterm infants // *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1981. V. 70. P. 115—116.
303. *Schapf J. W.* The evolution of the earliest cells// *Scientific American*. 1978 V. 114. P. 116—120.

304. *Seakins A., Robinson D. S.* Changes associated with the production of fatty livers by white phosphorus and by ethanol in the rats // *Biochem. J.* 1964. V. 92. P. 308-312.
305. *Senterre J.* Calcium and phosphorus retention in preterm infant. In *Intensive Care in the New Born*. New York, 1978. P. 205-215.
306. *Shah B.C., Belonic B.* Calcium metabolism bone mineral loss and soft tissue calcification in rodents // *Effect of phosphorus and fluoride: Nutr. bioavail. calciurr. symp.* Washington, 1985. P. 141-156.
307. *Shaying R. M., Raza H., Kidwai A. M.* Effect of fluoride on membrane permeability and brush border enzymes of rat intestine in situ // *Food and Chem. Toxicol.* 1986. V. 24, N 1. P. 33—36.
308. *Shorter J.P., Massawe J., Parry N., Walker R.W.* Comparison of two village primary schools in northern Tanzania affected by fluorosis. / *International Health*. Vol. 2. Issue 4. 2010. P.269-274.
309. *Siddiqui A. H.* Incidence of simple goiter in areas of endemic fluorosis in Nalgonda, District, Andhra Pradesh India // *Fluoride*. 1969. V. 2. N 4. P. 200-205.
310. *Siebenhuner L., Motoni E., Burgi H.* Effect of fluoride on thyroid hormone biosynthesis. Studies a highly sensitive test system // *Klin. Wochenschr.* 1984. V. 62, N 18. P. 859—861.
311. *Singh M.* Effect of fluoride on tissue manganese levels in the mouse // *Sci. Total Environ.* 1982. V. 22, N 3. P. 285—288.
312. *Singh M., Susheela A. K.* Adenyl cyclase activity and cyclic AMP levels following F- ingestion in rabbits and human subjects // *Fluoride*. 1982. V. 15, V 4. P. 202—208.
313. *Singh M., Kanvar K. C.* Effect of fluoride on copper, manganese and zinc in bone and kidney // *Fluoride*. 1983. V. 16, N 3. P. 187—189.
314. *Singh M.* Biochemical and cytochemical alterations in liver and kidney following experimental fluorosis // *Fluoride*. 1984. V. 17, N 2. P. 81—93.
315. *Slesinger Z., Tusl J.* Fluoride contact in feed components and in organs of Roosters in acute fluorosis // *Fluoride*. 1969. V. 2. N 4. P. 244—247.
316. *Sodek J, Feng J., Yen E. H. K., Melcher A.* Effect of ascorbic acid protein synthesis and collagen hydroxylation in continuous flow organ cultures of adult mouse periodontal tissues // *Calcified Tissue int.* 1982. V. 34, N 4. P. 408—415.
317. *Suketa Y., Mikami E., Sato Y., Hayashi M.* Changes ion mobilizations and their related enzyme activities in the blood of fluoride intoxicated rats // *J. Toxicol. and Environ. Health.* 1976. V. 2, N 2. P. 301—309.
318. *Suketa Y., Sogo T., Yamamoto T.* Effect of fluoride on Ca^{2+} - and Mg^{2+} -stimulated ATP-ase in mitochondria of rat lung // *Chem. and Pharm. Bull.* 1977. V. 25, N 5, P. 1094—1097.
319. *Suketa Y., Terui Y.* Adrenal function and changes in renal (Na^{+} — K^{+}) —ATP-ase activity of fluoride intoxicated rats // *Fluoride*. 1980. V. 13, N 4. P. 148—151.

320. *Suketa Y., Yamada M., Hasegawa J.* A possible mechanism for elevation of glucosa-6-phosphatase activity in kidney and liver of fluoride treated rats // *Mol Phormacol.* 1982. V. 22, N 1. P. 116—120.
321. *Suketa Y., Yakuri A., Yakuri K. et al.* Changes inadrenal function as a possible mechanism for elevation of serum glucose by a single large dose of fluoride // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 1985. V.80. N 2. P. 199—205.
322. *Suketa Y., Kanamoto Y., Satoh Y., Okada S.* Changes in the metabolism of glucose and calcium following a single large dose of fluoride to rats // *Fluoride Res.* 1985: Select. Pup. 14th Conf., Marioka, 1985. Amsterdam. 1986. P. 211—224.
323. *Sundstrom B. K. G.* On mild degress of fluorosis. Recognizing the primary alteration in himan enamel. *Folia Morphol. (CSSR).* 1972. V. 20, N 1. P. 44—48
324. *Suresh J., Susheela A. K.* Effect of sodium fluoride on erythrocyte memrane function with reference to metal ion transport in rabbits // *Chemosphere.* 1987. V. 5. P. 1087—1094.
325. *Susheela A. K., Singh M.* Adenyl cyclase activity following fluoride ingestion // *Toxicol. Lett.* 1982. V. 10, N 2—3. P. 209—212.
326. *Srivastava R. H., Gill D. S., Mouduil A. et al.* Normal ionized calcium, parathyroid hypersecretion and elevated osteocalcin in a family with fluorosis // *Metabolism.* 1989. V. 38, N 2. P. 120—124.
327. *Szeinberg A., Marks P.* Substances stimulating glucosr catabolism by the oxidation reaction of he pentose phosphate pathway in Ruman erythrocytes // *J. Clin. invest.* 1961. V. 40. P. 914—918.
328. *Tada M., Kats A. M.* Phocphorylation of the sarcoplasmic reticulum and sarcolemma // *Ann. Rev. Physiol.* 1982. V. 44. P. 401 — 423.
329. *Tanaka Y., De Luca H. F.* The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus // *Arch. Biochem. Biophys.* 1973. V. 154. P. 566—577.
330. *Tappel A. L.* Vitamin E as the biologicil lipid antioxidant // *Vitamin and hormones.* 1962. V. 20. P. 443—510.
331. *Tappel A. L.* Vitamin E and free radical peroxidation of lipids. N. Y., 1972, V. 203. P. 12—28.
332. *Taylor C. G., Bettger W. J., Bray I. M.* Effect of dietary zinc or copper deficiency on the primary free radical defense system in rats // *J. Nutr.* 1988. V. 118, N 5. P. 613—621.
333. *Telang S. D., Mandel P.* Effect os neonatal undernutrition on enzymes of mouse brain // *Nutr. Ipets.* 1983. V. 27, N 1. P. 103—111.
334. *Tiedgen M. Seitz H. J.* Dietary control of circodian variatins in scrum insulin, glucagon and hepatic cAMP // *J. nutr.* 1980. V. 10, N 5. P. 876—882.
335. *Tsuchida M. Yanagisawa F.* Effect of fluoride on rabbits fed low calcium diet // *Fluoride.* 1985 V. 18, N 1. P. 41—46.
336. *Turchetto E.* Acidi grassi essential e loro protezione on viiamine E. // *Acts vitamin, et enzymol.* 1982. V. 4, N 3. P. 267—277.

337. *Vermel A.* Urinary fluoride: measure of toxicity // *Fluoride*. 1984. V. 17, N 4. P. 207—209.
338. *Voie O.A., Johnsen A., Stromseng A., Longva K.S.* Enviromental risk assessment of white phosphorus from the use of munitions – A probabilistic approach. / *Science of The Total Enviroment*. Vol. 408. Issue 8. 2010. P.1833-1841.
339. *Uslu B.* Effect fluoride on collagen synthesis in the rat // *Res. Exp. Med*. 1983. V. 182, N 1. P. 7—12.
340. *Waldbott G. L.* Acute Fluoride intoxication // *Acta Medica Scand*. 1963. S. 40.
341. *Wilson D. C* Fluorine in Actiology of Endemic Goiter // *Lancet*. 1941. V. 1. P. 211.
342. *Włodarczak K., Kuzniewski P., Nowicki G.* Poziorn immunoglobulin w surowicy krwiopracownikow pzzemyslt fosfarowego // *Pol. tyglek*. 1979. V. 34, N 37. P. 1453—1455.
343. *Wadhawini J. K., Ramaswamy A. S.* Pathological Changes in the tissues of rats (Albino) and Monkeys (*Macaca Radiata*) in fluorine toxicosis // *J. Indian Institute Sci*. 1953. V. 35. P. 233—239.
344. *Wolff F. A.* Nutritional toxicology: The significance of natural toxins // *Hum. Toxicoi*. 1988. V. 5. P. 443—447.
345. *Wong D. L., Ciaranello R. D.* Regulation of systhesis and degradation of catecholamine synthesis enzymes of the adrenal medulla, Synt. Storage and Secretion of adrenall cathecholamines // *Proc. Satell. Symp., 8th. 1 nt congr, pharmacol., Tokyo, 1981. Oxford, 1982*. P. 233—241.
346. *Wood K. J., Sitrln M. D., Rosenberg I. N.* Effect of phosphorus on endogenous calcium losses during total parenteral nutrition // *Amer. J. clin Nutr*. 1988. V. 48, N 3. P. 632—636.
347. Yan-Jie Liu, Qin Gao, Chang-Xue Wu, Zhi-Zhong Guan. Alterations of nAChRs and ERK1/2 in the brains of rats with chronic fluorosis and their connections with the decreased capacity of learning and memory. / *Toxicology Letters*. Vol. 192. 2010. P.324-329.
348. Yan-Jie Liu, Zhi-Zhong Guan, Qin Gao, Jin-Jing Pei. Increased level of apoptosis in rat brains and SH-SY5Y cells exposed to excessive fluoride – A mechanism connected with activating JNK phosphorylation. / *Toxicology letters*. Vol. 204. 2011. P. 183-189.
349. *Yoshida Y., Kono K., Hirota T., Murao M.* Kinetics of fluoride in human saliva // *Fluoride Res*. 1985; *Selest. Pap. 14th, Conf. Morioka. Amsterdam, 1986*. P. 415-422.
350. *Yue Ba, Hui Huang.* The association between osteocalcin gene polymorphism and dental fluorosis among children exposed to fluoride in People's Republic of China. / *Ecotoxicology and Enviromental Safety*. Vol. 72. 2009. P.2158-2161.
351. *Yunpeng Ding, Yanhui Gao.* The relationship between low levels of urine fluoride on children's intelligence, dental fluorosis in endemic fluorosis areas in

Hulunbuir, Inner Mongolia, China. / Journal of Hazardous Materials. Vol. 186. Issues 2-3. 2011. P.1942-1946/

352. *Zou J., Ashley J.W.* Fluorosis. / Reference Module in Biomedical Science Pathobiology of Human Disease. A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanism. 2014. P.893-898.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Глава 1. Всасывание и метаболизм фосфора и фтора при разнохарактерном питании	6
Глава 2. Неорганические соединения фосфора и фтора как промышленные яды	21
Глава 3. Влияние питания на белковый, липидный и углеводный обмен при воздействии соединениями фосфора и фтора	36
Глава 4. Минеральный обмен и метаболизм костной ткани при воздействии соединениями фосфора и фтора на фоне разнохарактерного питания	62
Глава 5. Влияние питания на структурно-функциональные свойства биологических мембран при воздействии соединениями фосфора и фтора	83
Глава 6. Эндокринная система и обмен циклических нуклеотидов при разнохарактерном питании и воздействии соединениями фосфора и фтора	100
Заключение	121
Литература	124

Научное издание

Мамырбаев Арстан Абдраманович

**ТОКСИКОЛОГИЯ ФОСФОРА, ФТОРА И ИХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ**

(Защитная роль пищи)

*Утверждено к печати Ученым советом Научно-исследовательского
института краевой патологии Министерства здравоохранения Республики
Казахстан и Научно-консультативным советом Западно-Казахстанского
филиала «Национального центра гигиены труда и профзаболеваний» МЗиСЗ РК*

ИБ № 3633.

Первичное издание данной монографии - Алма-Ата, Гылым "Медицина",
1992 г. Адрес издательства "Гылым": 480100, Алма-Ата, ул.Пушкина, 111/113.

Монография дополнена и повторно издана на английском языке.