

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

УДК [615.099:613.84-053.6]+615.453.8

АДАМОВИЧ
Анна Валерьевна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА ВОДОРАСТВОРИМЫХ СУБСТАНЦИЙ
ТАБАЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ НА НЕПОЛОВОЗРЕЛЫЙ ОРГАНИЗМ
ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ
ТАБАКОПОТРЕБЛЕНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
по специальности 14.03.04 – токсикология

Минск, 2020

Работа выполнена в республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены», государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель

Шевляков Виталий Васильевич,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
промышленной токсикологии
республиканского унитарного предприятия
«Научно-практический центр гигиены»

Официальные оппоненты:

Канунникова Нина Павловна,
доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры технологии, физиологии
и гигиены питания учреждения образования
«Гродненский государственный университет
им. Я. Купалы»,

Губич Оксана Игоревна,
кандидат биологических наук, доцент,
доцент кафедры биохимии Белорусского
государственного университета

**Оппонирующая
организация:**

Республиканское унитарное предприятие
«Научно-практический центр ЛОТИОС»

Защита состоится «21» октября 2020 г. в 14⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.01.01 при республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» по адресу: 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, e-mail: rspch@rspch.by, факс: (017) 284-03-45.

Телефон ученого секретаря: (017) 284-13-79.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

Автореферат разослан «_____» сентября 2020 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат биологических наук



Т.Д. Гриценко

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее острой проблемой для многих стран, включая Беларусь, является увеличение доли табакопотребителей среди подростков и молодежи, снижение возраста начала употребления психоактивных веществ, в первую очередь, никотина, что вызывает серьезную озабоченность всего мирового сообщества и нашло отражение в Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака [РКБТ ВОЗ, 2005; Т.Н. Пронина, 2016].

Кроме того, в последние годы отмечается негативная тенденция к значительному увеличению легального и нелегального оборота некурительных форм табачных изделий (НТИ): жевательный и нюхательный табак, насвай, снюс и другие смеси, содержащие табак или отходы табачного производства, «легкие» наркотики и прочие добавки. НТИ приобретают популярность в молодежной среде вследствие позиционирования как менее вредной и более удобной альтернативы табакокурению и даже как средства отвыкания от него [Н.С. Антонов, 2012; А.Е. Коваленко, 2010; Н.В. Пац, 2010; О.А. Бойко, 2015]. Вместе с тем медико-биологические аспекты особенностей вредного действия на растущий организм никотинсодержащих субстанций табака при их оральном поступлении, особенно характерном для потребления НТИ, изучены недостаточно, в том числе вследствие отсутствия релевантных экспериментальных методик воспроизведения начальных стадий формирования никотинозависимости у подростков и юношей.

Серьезность проблемы табакопотребления и ограниченная эффективность запретительных мер обуславливают необходимость комплексного подхода для ее решения, предполагающего разработку мер, направленных как на предупреждение начала табакопотребления, так и на его прекращение (вторичная профилактика) [РКБТ ВОЗ, 2005; FCTC/COP4(8) ВОЗ, 2010]. Эффективность последней у молодежи во многом зависит от выбора адекватных средств и методов коррекции, учитывающих особенности формирования в растущем организме нарушений, обусловленных табакопотреблением. В то же время достаточно широкий арсенал методов и программ медикаментозной профилактики и поддержки при отказе от табакопотребления предназначен в основном для взрослого населения.

Следовательно, изучение на адекватных экспериментальных моделях особенностей развития интоксикации и никотиновой аддикции в молодом организме, индуцируемых длительным оральным потреблением никотинсодержащего комплекса растворимых субстанций табачных изделий (далее – КРСТИ), характерного и для табакокурения, и для использования НТИ, обоснование тактики подбора, оценка токсических и протекторных свойств средств и композиций, способствующих нормализации нарушений интоксикационного генеза и повышению резистентности организма, перспективных для медикаментозной поддержки при профилактике и отказе от табакопотребления молодыми людьми, является актуальным.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами. Диссертация выполнялась в рамках задания № 5.04 «Разработать методы и средства профилактики и лечения никотинозависимости у подростков» ГКПНИ «Современные технологии в медицине» (№ ГР 20052786, 2005-2006 гг.); задания 1.14 «Поиск перспективных источников получения биологически активных фенилпропаноидных соединений растительного происхождения, обладающих антимуtagenными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами» подпрограммы 2 «Трансляционная медицина и патология» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (№ ГР 20170362, 2017-2019 гг.).

Цель исследования – установить особенности токсического действия комплекса водорастворимых субстанций табачных изделий на созданных экспериментальных моделях их орального и подкожного поступления в неполовозрелый организм, обосновать и апробировать подходы к разработке жевательных композиций в качестве перспективных средств профилактики табакопотребления молодежью.

Задачи исследования:

1. Определить особенности и характер биологического действия комплекса водорастворимых субстанций табачных изделий на разработанных экспериментальных моделях их подкожного и орального поступления в организм неполовозрелых белых крыс.

2. Обосновать с учетом патогенетических механизмов вредного действия субстанций табака на молодой организм подходы к подбору средств минимизации негативных последствий табакопотребления в качестве потенциальных компонентов профилактических композиций и дать их токсикологическую характеристику.

3. Изучить в экспериментах токсические и протекторные свойства лабораторных образцов профилактических жевательных композиций, перспективных для медикаментозной поддержки при профилактике и отказе от табакопотребления молодыми людьми.

Научная новизна состоит в том, что впервые:

– предложены оригинальные экспериментальные методики воспроизведения на неполовозрелых животных начальной стадии формирования интоксикации и никотиновой аддикции у подростков при табакопотреблении;

– дана оценка последствий острого и субхронического воздействия водного экстракта из табачных изделий (далее – ВЭТИ), позволившая установить особенности биологического действия КРСТИ на организм неполовозрелых белых крыс;

– экспериментально-аналитическим путем подобраны перспективные средства для фармакологической поддержки и минимизации нарушений у лиц молодого возраста, обусловленных табакопотреблением, дана их токсикологическая характеристика;

– разработаны оригинальные рецептуры и лабораторные образцы профилактических жевательных композиций «стимулирующего» и

«релаксирующего» вариантов (2 патента), выполнена их первичная доклиническая токсикологическая характеристика и оценка протекторных свойств.

– предложена методика скрининговой оценки антимутагенного потенциала изучаемого вещества или композиции в планшетном FAT-тесте с использованием ВЭТИ в качестве индуктора мутагенеза.

Положения, выносимые на защиту

1. Экспериментальная методика оральной дозонирования 45-суточной алкалоидизации является адекватной моделью формирования интоксикации и измененной реактивности у неполовозрелых животных, отражающая начальные стадии негативных последствий табакопотребления для организма подростков.

2. На оригинальных моделях орального и подкожного поступления в организм неполовозрелых животных экстракта из табачных изделий установлено его умеренно выраженное политропное токсическое действие, проявляющееся изменением ряда физиологических, биохимических, гематологических, морфологических и этологических показателей, более значимое при оральном потреблении.

3. Обоснованы с учетом патогенетических механизмов вредного действия субстанций табака на неполовозрелый организм композиции на основе лекарственных средств мексидола и глицина, комплекса витаминов и фитокомпонентов, пригодных по фармакологическим и токсикологическим характеристикам для вторичной профилактики табакопотребления молодыми людьми.

4. Разработанные лабораторные образцы двух рецептур жевательных композиций проявляли антиинтоксикационные эффекты как на фоне продолжения, так и после прекращения воздействия растворимых субстанций табака на организм неполовозрелых животных, обладали антимутагенной активностью, что обуславливает перспективность их использования для медико-биологической профилактики негативных последствий табакопотребления у молодежи.

Личный вклад соискателя. Соискатель участвовал в постановке всех экспериментов, самостоятельно выполнил подбор и анализ научной литературы, обобщение, статистическую обработку и анализ полученных данных, публикацию основных результатов исследований. Обоснование темы, цели и задач, планирование исследований, теоретическое обсуждение их результатов осуществлены совместно с научным руководителем. Ряд экспериментальных исследований и научные разработки осуществлены соискателем совместно с сотрудниками НИЛ ГУО «БелМАПО» и государственного предприятия «НПЦГ». Соавторы совместных исследований указаны в диссертации, публикациях и разработках.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Основные результаты диссертационного исследования были доложены на науч. конференции по итогам ГКПНИ «Современные технологии в медицине» (Минск, 2006), междунар. науч.-практ. конференциях «Молодежь в науке» (Минск, 2006, 2009), науч.-практ. конф. с междунар. участием «Здоровье и окружающая среда»

(Минск, 2016, 2018), научных сессиях БГМУ (Минск, 2016-2019). Результаты в форме публикаций, 2 инструкций по применению, 3 методик, 2 патентов и 6 рац. предложений используются в научно-практической и педагогической работе организаций здравоохранения и образования (9 актов внедрения).

Опубликованность результатов диссертации. Результаты диссертации опубликованы в 13 статьях в рецензируемых журналах и сборниках научных трудов, 13 статьях и тезисах материалов конференций, 2 патентах. Общее количество страниц опубликованных материалов 8,9 авторских листов, из них 6,3 – объем публикаций, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы по теме, описания материалов и методов исследования, 3 глав полученных результатов и их обсуждения, заключения, списка литературы и приложений. Работа изложена на 218 страницах машинописного текста (включая 9 иллюстраций, 42 таблицы, 7 приложений и список литературы – на 124 стр.). Библиографический список включает 343 наименований (257 источников на русском, 58 – на иностранных языках, 28 – публикаций соискателя).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 представлен аналитический обзор научных публикаций по современной проблеме табакопотребления молодежью, характеризующейся негативной тенденцией к увеличению табакопотребителей среди подростков и молодежи, все более широким распространением НТИ, выраженными негативными последствиями табакопотребления в молодом возрасте. Показаны недостаточность изученности вредного действия КРСТИ при оральном поступлении в неполовозрелый организм, отсутствие эффективных и приемлемых средств профилактики негативных последствий табакопотребления, ориентированных на лиц молодого возраста, на основании чего обоснованы собственные актуальные направления токсикологических исследований.

Глава 2 «Материалы, объекты и методы исследований». Объектами токсикологических исследований являлись ВЭТИ, а также лекарственные препараты, растительное сырье, их различные комбинации и разработанные лабораторные образцы профилактических жевательных композиций (далее – ПЖК), биологические эффекты которых изучались при различных путях, режимах и уровнях воздействия на организм лабораторных животных разных видов, тест-микроорганизмы *Salmonella typhimurium*.

Экспериментальные исследования выполнены на уровне целостного организма, отдельных его органов и систем с изучением морфофункциональных показателей организма в соответствии с методологией токсикологических исследований (таблица 1).

В качестве модельной матрицы для экспериментальной алкалоидизации животных использовали водный экстракт из табачных изделий с извлечением КРСТИ

способом экстракции горячей дистиллированной водой (95-100 °С) и последующим термостатированием при 40 °С в течение 1 часа, фильтрацией и мембранной стерилизацией (рац. предложение № 2210 [37]). По суммарному содержанию алкалоидов (ССА) оценивали в ВЭТИ КРСТИ, используя спектрофотометрический метод определения (рац. предложение № 2207 [35]), основанный на том, что никотин и другие алкалоиды, как производные пиридина, имеют характерный интенсивный УФ-спектр поглощения с максимумом полосы поглощения при $\lambda=259$ нм [А.С. Садыров, 1956; Я.И. Коренман, 2012; А.С. Moffat, 2011].

Таблица 1. – Дизайн экспериментальных токсикологических исследований

Вид исследования	Постановка эксперимента	Основные регистрируемые параметры (показатели) у подопытных животных	Вид и кол-во живот-х
Острая токсичность ВЭТИ	Однократное п/к введение белым мышам ВЭТИ в дозах по 13,4, 16,7 и 26,8 мг/кг по ССА.	Летальность, симптомы интоксикации в динамике наблюдения.	Мыши 21
Изучение суб-хронической токсичности при оральном потреблении ВЭТИ	45-суточное естественное оральное потребление неполовозрелыми белыми крысами ВЭТИ с цикловым нарастанием концентрации от 0,24 (на 1 неделе) до 2,81 мг/см ³ (на 7 неделе) по ССА. То же при разных экспозициях (15, 30, 45 суток) воздействия ВЭТИ.	Симптомы интоксикации, динамика массы тела, ОКМ и морфология внутренних органов, лабораторные показатели (биохимические и гематологические) крови и мочи. Этологические показатели индивидуальных и групповых поведенческих реакций в тесте «открытое поле», локомоторных функций.	Крысы 81
Изучение суб-хронической токсичности при п/к введении ВЭТИ	45-суточное п/к введение неполовозрелым белым крысам ВЭТИ с трехэтапным нарастанием дозы от 2,4 до 6,7 мг/кг по ССА.	Симптомы интоксикации, динамика массы тела, ОКМ внутренних органов, лабораторные показатели крови и мочи.	Крысы 14
Влияние ВЭТИ на работоспособность	Однократное п/к введение ВЭТИ в дозе 13,4 белым мышам и 12,0 мг/кг по ССА белым крысам.	Показатели динамической (тест изнуряющего плавания) и статической (тест с подвисанием) работоспособности.	Крысы 10 Мыши 20
Изучение мутагенного потенциала ВЭТИ	Чашечный тест Эймса и планшетный ФАТ-тест в вариантах без активации (мутагены) и с активацией (промутагены).	Точковые мутации.	<i>S.typhimurium</i> штаммы TA100 и TA98
Острая токсичность компонентов ПЖК и их комбинаций	Однократное в/ж и п/к введение белым крысам и мышам водных экстрактов из 11 видов лек. растений, мексидола, глицина, их смесей.	Летальность, симптомы интоксикации в динамике наблюдения.	Крысы 113 Мыши 190
Суб- и хроническая токсичность лекарственного средства мексидола	Оральное потребление в дозе по 11,5 мг/кг (эквивалентная максимальной суточной дозе для взрослых) в течение 15-60 суток неполовозрелыми белыми крысами.	Летальность, симптомы интоксикации в динамике наблюдения. Динамика прироста массы тела, ОКМ внутренних органов, лабораторные показатели.	Крысы 36

Раздражающее действие ПЖК на кожу и слизистые оболочки	Водные экстракты лабораторных образцов ПЖК: 1- и 5-кратные эпикутанные аппликации и инстилляции на слизистые глаз.	Летальность, симптомы интоксикации и раздражающего действия в динамике наблюдения.	Крысы 32 Кролики 36
Изучение острой, подострой и субхронической токсичности 2-х лабораторных образцов ПЖК	Оральное потребление ПЖК: - однократно в дозе 5100 мг/кг белыми мышами; - в дозах 800 и 1600 мг/кг в течение 15 суток белыми крысами; - в дозах 160, 320 и 480 мг/кг в течение 30 и 60 суток белыми крысами.	Летальность, симптомы интоксикации в динамике наблюдения. Динамика прироста массы тела, ОКМ внутренних органов, лабораторные показатели (биохимические, гематологические и др.).	Крысы 158 Мыши 31
Исследование специфического действия 2-х лабораторных образцов ПЖК	Оральное потребление ПЖК в дозе по 200 мг/кг в течение 14 суток на фоне продолжения и после прекращения потребления ВЭТИ неполовозрелыми белыми крысами.	Те же и этологические показатели индивидуальных и групповых поведенческих реакций в тесте «открытое поле».	Крысы 68
Изучение антимутагенного потенциала отдельных компонентов, ПЖК	ФАТ-тест в вариантах без (прямые мутагены) и с метаболической активацией (промутагены) с ВЭТИ в качестве индуктора мутагенеза	Выраженность снижения числа ревертантов в пробах с фитокомпозициями, фармкомпозициями и ПЖК. Индекс антимутагенной активности (I_m).	<i>S.typhimurium</i> штаммы ТА100 и ТА98

Результаты исследований обработаны статистически с использованием лицензионного программного пакета Statistica 8.0. Исходя из характера и численности выборок, в работе использованы непараметрические критерии Манна-Уитни (для 2 выборок) и Крускала-Уоллиса (для 3 и более выборок); в качестве *post-hoc* анализа – множественное сравнение средних рангов, критерии Ньюмена-Кейлса и Даннета. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ, UQ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Глава 3 «Особенности токсического действия комплекса водорастворимых субстанций табачных изделий на неполовозрелый организм». Разработаны и апробированы экспериментальные модели воспроизведения начальных этапов развития интоксикации и никотиновой аддикции в молодом организме при оральном и подкожном путях поступления КРСТИ [31, 32].

Модель подкожной алкалоидизации (МПА) основана на ежедневном в течение 45 суток подкожном введении в область загривка крысят ВЭТИ (ССА – 2,7 мг/см³) с увеличением каждые 15 суток его объема – по 0,1, 0,25 и 0,5 см³, что обеспечивало возрастание индивидуальной суммарной алкалоидной нагрузки (САН) на организм животных от 2,4 до 6,7 мг/кг (рац. предложение № 2208 [36]).

Модель оральной алкалоидизации (МОА), характерная как при табакокурении, так и особенно при использовании НТИ, включает 45-суточное потребление в режиме *ad libitum* неполовозрелыми крысами ВЭТИ с последовательным каждые 6-7 суток эксперимента (всего 7 циклов) увеличением

концентрации в экстракте КРСТИ (от 0,24 до 2,81 мг/см³ по ССА) с соответствующим возрастанием САН в диапазоне от 13,3 до 30,4 мг/кг в сутки (рац. предложение № 2206 [34]).

Даже в относительно невысоких нарастающих дозах при субхроническом поступлении в организм неполовозрелых животных КРСТИ оказывал токсическое действие, более выраженные на МОА (рисунок 1). Оно проявлялось существенным снижением прироста массы тела животных (особенно на 15 и 30 сутки опыта), значимыми изменениями ряда гематологических показателей по отношению к таковым в контрольной группе животных: снижением на 20,0% количества эритроцитов ($p=0,003$), на 15,8% концентрации гемоглобина ($p=0,001$) и на 9,5% среднеклеточной концентрации гемоглобина ($p<0,01$) на фоне статистически значимого увеличения на 9,9% среднеклеточного объема эритроцита и тенденции к увеличению коэффициента анизотропии, возрастанием в 2,8 раза СОЭ ($p<0,05$), а также снижением в 2,1 раза ($p<0,001$) количества тромбоцитов и в 2,3 раза ($p<0,001$) показателя тромбоцитокрита с выраженной тенденцией к увеличению относительного содержания больших тромбоцитов (на 23,1%, $p<0,1$).

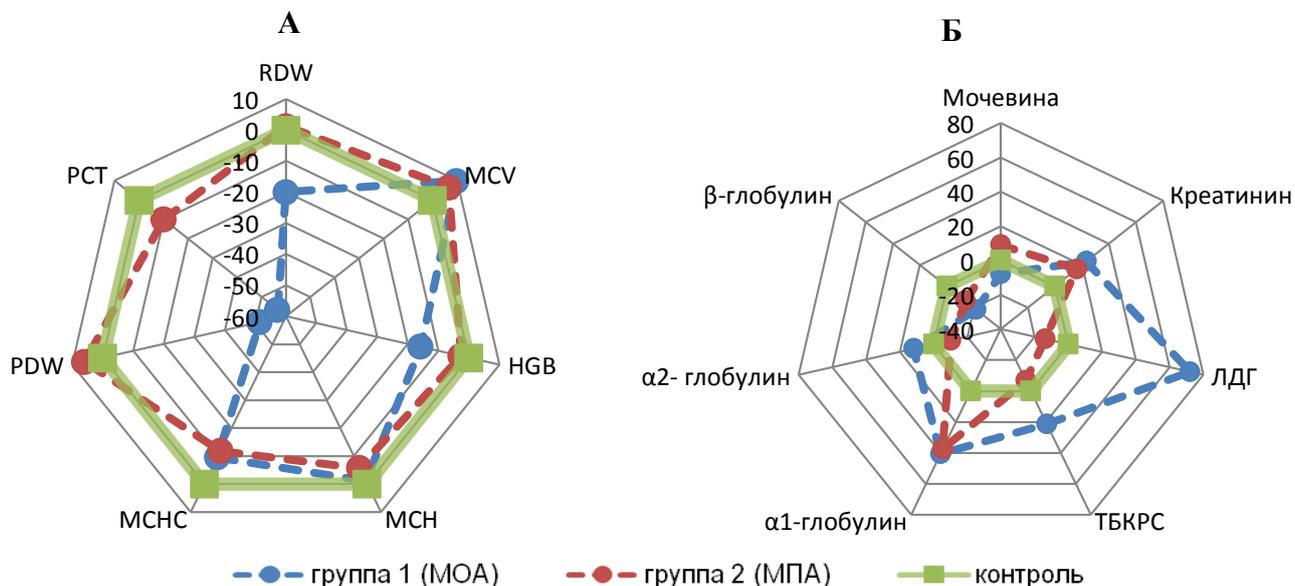


Рисунок 1. – Значимые гематологические (А) и биохимические (Б) показатели подопытных животных при различных методиках алкалоидизации (в процентном соотношении к уровню аналогичных показателей контрольных животных)

Кроме того, у неполовозрелых крыс опытных групп выявлены характерные существенные сдвиги некоторых биохимических показателей сыворотки крови: возрастание в сыворотке на 23,1% содержания креатинина и в 1,2 раза соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС, $p<0,001$), в 1,8 раз активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, $p=0,047$) и относительного содержания α_1 -глобулинов (на 40,6%, $p<0,01$) при снижении фракции β -глобулинов (на 21,8%, $p<0,01$). Отмечены функциональные нарушения в мочевыделительной системе: возрастание содержания в моче белка у 75% крысят опытной группы до 300 мг/л и выявление кетонов – до 0,5 ммоль/л, а также умеренное нарушение морфологической структуры внутренних

органов, особенно печени. Выявленные сдвиги морфофункциональных показателей отражают метаболические (гипоксия и гипоэргоз) патогенетические механизмы токсического действия растворимых субстанций табака.

Длительное оральное поступление КРСТИ в неполовозрелый организм привело к существенному угнетению локомоторных функций, что проявлялось снижением у опытных крысят по сравнению с контрольными горизонтальной (на 23,2%, $p=0,009$), вертикальной активности (на 40,4%, $p=0,001$) и, как следствие, общей двигательной активности (на 33,1%, $p=0,002$). У белых мышей после однократного подкожного введения ВЭТИ в субтоксической дозе по ССА также отмечалось умеренно выраженное угнетение динамической и статической физической работоспособности.

Индивидуальные и групповые поведенческие реакции крысят опытных групп при 15, 30 и 45-суточных экспозициях орального потребления ВЭТИ в нарастающих концентрациях по ССА не имели статистически значимых различий по интегральным показателям исследовательской активности (ИА) и уровня тревожности, показателям внутривидовой коммуникации по сравнению с контрольными животными. Однако следует отметить характерную динамику ИА у подопытных животных на разных этапах экспериментальной оральной алкалоидизации, коррелирующей ($r=0,86$, $p<0,05$) с изменениями алкалоидной нагрузки. Так, по истечении 15 суток опыта индекс ИА у крысят был в среднем в полтора раза выше (на 51,1%, но $p>0,05$), чем в контрольной группе, несмотря на самую высокую САН на организм (в среднем 30,4 мг/кг), вероятно, вследствие развития стимулирующего эффекта никотина и других компонентов ВЭТИ. К 30 суткам орального потребления ВЭТИ (снижение САН до 13,3 мг/кг) на фоне нарастания токсических эффектов индекс ИА у крысят опытной группы был меньше контрольных значений (на 15,2%, $p>0,05$) и в 1,8 раз ниже, чем при 15-суточной экспозиции ($p=0,013$). В последующий период потребления ВЭТИ до 45 суток исследовательская активность крысят опытной группы опять возрастала и была сопоставима с контрольными животными. При этом, несмотря на усиливающиеся негативные вкусовые качества ВЭТИ, наблюдалось двукратное увеличение САН (до 28,1 мг/кг), что может рассматриваться как проявление повышения толерантности к никотину и другим алкалоидам табака и формирование аддикции.

Следовательно, использование МОА позволяет имитировать формирование синдрома измененной реактивности и начальной стадии никотиновой аддикции в организме подростков при табакопотреблении. Характер и глубина нарушений в организме молодых животных на воздействие КРСТИ не носит характер критических метаболических либо необратимых патологических изменений, что является предпосылкой возможности эффективной медикаментозной профилактики и коррекции подобных состояний на начальных этапах табакопотребления, особенно при условии отказа подростков от него.

В различных вариантах теста Эймса определяли мутагенный потенциал ВЭТИ как возможной модельной матрицы для оценки отдаленных последствий табакопотребления. При использовании теста Эймса на чашках Петри с тест-

штаммом *S. typhimurium* TA100 без метаболической активации на концентрациях ВЭТИ 0,24 и 1,6 мг/см³ по ССА установлено превышение количества колоний ревертантов относительно уровня спонтанных мутаций (отрицательный контроль) в 1,4 и 2,0 раза, а в наибольшей концентрации 2,81 мг/см³ – в 2,5 раза ($p < 0,01$). В планшетном FAT-тесте [12] при аналогичном режиме инкубирования *S. typhimurium* TA100 с ВЭТИ в минимальной концентрации количество ревертантов было в 15 раз больше, чем в отрицательном контроле, а в средней и максимальной концентрациях – в 100 % случаев приводило к появлению обратных мутантов, что сопоставимо с действием стандартного мутагена азиды натрия. При использовании штамма *S. typhimurium* TA98 в аналогичном режиме также было зафиксировано увеличение частоты индуцированных реверсий, которая в зависимости от концентрации ВЭТИ соответственно в 5, 7 и 8,7 раз превышала уровень спонтанного мутирования. В условиях метаболической активации мутагенная активность была отмечена при использовании максимальной концентрации ВЭТИ на тест-штамме *S. typhimurium* TA98 и соответствовала уровню мутагенеза, индуцированному 2-аминоантраценом (стандартный мутаген).

Следовательно, КРСТИ способен вызывать различные типы мутаций (с заменой пар оснований, со сдвигом рамки считывания), а в концентрации 2,81 мг/см³ по ССА обладает выраженным мутагенным потенциалом, проявляющимся как прямым мутагенным действием, так и активностью промутагенов.

Глава 4 «Подбор и токсикологическая характеристика потенциальных компонентов для разработки рецептур профилактических композиций». Для медикаментозной коррекции и/или компенсации в растущем организме дисметаболических нарушений, обусловленных действием токсикантов табачных изделий, и облегчения процесса отказа от табакопотребления требуется целенаправленная разработка рецептур профилактических композиций, включающих компоненты с необходимыми разносторонними позитивными свойствами, в безопасных и эффективных дозировках и формах, приемлемых для молодого организма.

Поскольку табакопотребление является патогенетическим фактором нарушения макро- и микронутриентной обеспеченности организма, обоснована целесообразность включения в состав антитабачных композиций комплекса совмещаемых витаминов В₁, В₂, В₉, С, Е, а также фитоконпонентов с необходимыми позитивными свойствами: лабазника вязолистного, кипрея, тимьяна, корневища айры, душицы, пустырника, клевера красного, Melissa лекарственной, пиона уклоняющегося (в состав композиции релаксирующего действия) или радиолы розовой, плодов лимонника (в состав композиции стимулирующего действия). Основываясь на данных литературных источников и результатах проведенных экспериментальных исследований, для коррекции нарушений высшей нервной деятельности и метаболизма, гипоксических состояний в организме вследствие токсического действия КРСТИ, перспективным является включение в состав профилактических композиций лекарственных средств мексидол и глицин,

используемых в терапии у взрослого населения последствий потребления психоактивных веществ.

Водные экстракты из подобранных лекарственных растений и их смеси, мексидол, глицин и комбинация (смесь по 50 мг/см³ глицина и мексидола) в испытанных дозах при однократном внутрижелудочном введении белым крысам и при подкожном введении белым мышам не оказывали острого токсического действия на организм, что допускает возможность их использования в композициях.

Многократное в течение 60 суток пероральное поступление мексидола в организм неполовозрелых белых крыс в дозе, эквивалентной максимальной суточной дозе для взрослого человека (в среднем по 11,5 мг/кг), не приводило к гибели и клиническим проявлениям интоксикации, существенным нарушениям физиологических показателей. После 15-суточной экспозиции мексидола отмечено только увеличение уровня креатинина ($p=0,008$), ТБКРС ($p=0,018$), а также активности аспаратаминотрансферазы ($p=0,01$) в сыворотке крови крыс опытной группы по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных, и слабые структурно-морфологические изменения, преимущественно в печени. Однако к середине и концу эксперимента (30 и 60 суток) отмеченные биохимические маркеры статистически значимо не отличались от контроля, что дает основание для включения мексидола в состав ПЖК, предназначенных для лиц молодого возраста, но в более низкой максимальной суточной терапевтической дозе – 8 мг/кг.

Глава 5 «Токсические и протекторные свойства разработанных лабораторных образцов профилактических жевательных композиций». На основании аналитического подбора компонентов, обладающих необходимыми позитивными свойствами, их токсикологической оценки разработаны рецептуры профилактических композиций, перспективных для медикаментозной минимизации и профилактики негативных последствий табакопотребления у лиц молодого возраста. С учетом предпочтительности применения у молодежи [1], возможности обеспечения функций отвлечения и механического замещения, более мягкого и пролонгированного действия компонентов, обоснована оптимальная форма разрабатываемого средства – профилактические жевательные композиции (ПЖК).

По результатам токсикологических исследований, изучения в лабораторных условиях стабильности, технологической и фармакологической совместимости, количественного соотношения подобранных ингредиентов в композициях, а также формообразующей способности полимерной основы и вспомогательных добавок предложены оптимизированные рецептуры ПЖК с разнонаправленным эффектом, определяемым в значительной степени субъективной мотивацией табакопотребления молодежью [17]: рецептура ПЖК-1 с преимущественно релаксирующим и рецептура ПЖК-2 с преимущественно стимулирующим действием (таблица 2). Данные составы ПЖК запатентованы [27, 28].

В экспериментах при однократном скармливании белым мышам образцов ПЖК в дозе (5100 мг/кг) и при внутрижелудочном введении белым мышам и крысам в максимально возможных объемах водных вытяжек из композиций гибели животных и клинических симптомов интоксикации в течение всего срока

наблюдения не зафиксировано, что позволяет отнести лабораторные образцы композиций к 4 классу опасности (малоопасные). В стандартных дозах в режимах однократного и пятикратного воздействия водных экстрактов из лабораторных образцов ПЖК на слизистые оболочки глаз и кожные покровы животных раздражающее действие не установлено.

Таблица 2. – Компонентный состав оптимизированных ПЖК

Рецептура ПЖК-1	Рецептура ПЖК-2
Мексидол	Мексидол
Глицин	Глицин
Тиамин (В ₁)	Тиамин (В ₁)
Рибофлавин (В ₂)	Рибофлавин (В ₂)
Фолиевая кислота (В _с)	Фолиевая кислота (В _с)
Аскорбиновая кислота (С)	Аскорбиновая кислота (С)
α -токоферол (Е)	α -токоферол (Е)
Кипрей	Кипрей
Тимьян (чабрец)	Тимьян (чабрец)
Мята перечная	Мята перечная
Шалфей лекарственный	Родиола розовая (корень)
Пустырник	Плоды лимонника китайского
Мелисса лекарственная	
Вспомогательные вещества: полимерная основа, фруктоза (подсластитель), пластификатор (масло абрикосовое), крахмал.	

При двухнедельном оральном потреблении белыми крысами испытуемых композиций в дозах, превышающих предполагаемую суточную терапевтическую в 5 и 10 раз, не отмечены гибель животных и клинические симптомы интоксикации, значимые по отношению к контролю нарушения прибавки массы тела и морфологии внутренних органов.

Динамическое 30- и 60-суточное оральное потребление белыми крысами образцов 2-х рецептур ПЖК в дозах, эквивалентной предполагаемой терапевтической (160 мг/кг), в 2 (320 мг/кг) и 3 (480 мг/кг) раза превышающих ее, не сопровождалось гибелью и симптомами интоксикации, визуальными морфологическими нарушениями внутренних органов, приводило к изменению некоторых биохимических и гематологических маркеров и отдельных физиологических показателей, но не зависящих от доз ПЖК и экспозиции их воздействия. Так, после 30-суточного воздействия ПЖК-1 только на дозу 160 мг/кг установлено достоверное по отношению к контрольным животным возрастание ОКМ печени, снижение в крови количества эритроцитов (на 24,7%), концентрации гемоглобина (на 19,9%) и показателя гематокрита (на 20,5%, $p < 0,01$); на дозу 320 мг/кг – только возрастание ОКМ печени и снижение в сыворотке крови активности АсАТ; на все испытанные дозы выявлено однонаправленное повышение содержания в крови животных подопытных групп ТБКРС (на 12,6-28,4%, $p < 0,05$). На воздействие ПЖК-2 в дозе 160 мг/кг у животных определяли значимое по сравнению с контролем снижение в крови активности АсАТ, фракции α_1 -глобулинов, среднечелочной концентрации гемоглобина и возрастание

содержания ТБКРС, а на дозу 480 мг/кг – только повышение прироста массы тела и относительного количества в крови лимфоцитов.

После 60-суточного воздействия композиций у животных опытных групп установлены достоверные сдвиги отдельных биохимических (преимущественно со стороны протеинограммы) и гематологических показателей крови, чаще регистрируемых на потребление ПЖК-1. Выявленные у подопытных животных при субхроническом воздействии ПЖК отдельные изменения физиологических, биохимических и гематологических показателей не имели дозо-временной зависимости, носили транзиторный характер, а также проявляли сходную динамику с таковыми, установленными при исследовании мексидола, что свидетельствует в пользу его фармакологической активности в составе ПЖК.

Протекторное действие ПЖК исследовали на модели продолжающегося табакопотребления (2 и 3 опытные группы): после завершения стандартной 45-суточной экспериментальной алкалоидизации неполовозрелых белых крыс, которым на фоне продолжающегося орального потребления ВЭТИ ежедневно в течение 2 недель скармливали ПЖК с кормом в суточной дозе по 200 мг/кг, эквивалентной предполагаемой максимальной суточной терапевтической дозе для подростков, в сравнении с животными 1 опытной группы (45-суточное и дополнительное двухнедельное оральное потребление ВЭТИ в среднесуточной концентрации 2,29 мг/см³ по ССА).

Пролонгированное (59-суточное) воздействие ВЭТИ на подрастающий организм белых крыс сопровождалось углублением системного токсического действия, проявляющегося более значительным снижением у животных 1 опытной группы массы тела и его прибавки (до -26,0 %), ОКМ печени ($p < 0,01$), селезенки ($p < 0,01$), почек ($p = 0,043$) и желудка ($p < 0,01$), достоверными нарушениями большинства из изученных биохимических показателей крови и показателей мочи по отношению к контрольным животным.

Двухнедельное скармливание алкалоидизированным животным ПЖК на фоне продолжения воздействия ВЭТИ оказало достаточно эффективное противоиотоксикационное действие на организм животных опытных групп, что отразилось в достоверном повышении прироста массы тела животных (на 150-190%) с соответствующим возрастанием на 5,2-21,1% и нормализацией ОКМ внутренних органов, снижении в сыворотке крови животных концентрации креатинина (на 12,2-15,1%, $p < 0,05$), активности фермента ЛДГ (у животных, потреблявших ПЖК-2 и ВЭТИ – на 22,3%, $p < 0,05$), содержания на 25,2-29,3% ТБКРС ($p < 0,01$), в снижении в протеинограмме крови опытных животных α_1 -глобулиновой (на 9,6-17,4%, $p < 0,05$) и γ -глобулиновой фракций на фоне повышения на 10,4-13,7% уровня β -глобулиновой фракций по отношению к дополнительно алкалоидизированным животным. Отмечена нормализация у животных всех опытных групп, получавших ПЖК, до контрольных значений таких нарушенных у животных 1 опытной группы показателей мочи как уровень уробелиногена, кетонов, белка и суточного диуреза (повышение в 2-6 раз, $p < 0,05$) (рисунок 2).

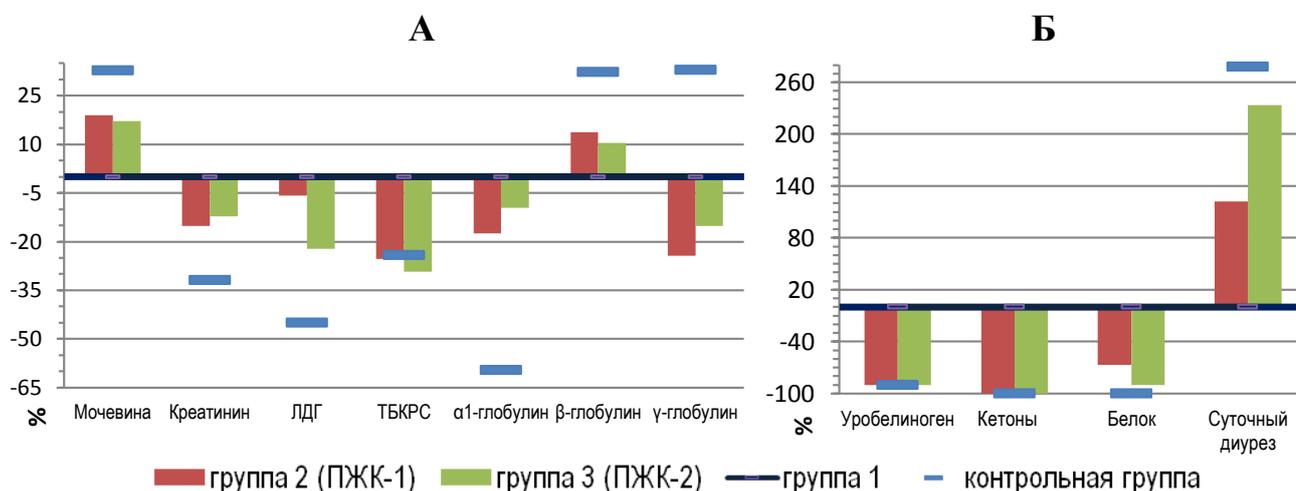


Рисунок 2. – Наиболее значимые изменения биохимических показателей крови (А) и мочи (Б) опытных животных после двухнедельного приема ПЖК (в процентах относительно уровня аналогичных показателей алкалоидизированных животных)

У животных 4 и 5 групп, потреблявших в течение 2-х недель ПЖК-1 и ПЖК-2 сразу после завершения 45-суточной экспериментальной алкалоидизации (условная модель прекращения табакопотребления), все изученные показатели мочи, интегральные и большинство биохимических показателей сыворотки крови существенно не отличались от контроля, а по отношению к нарушенным морфофункциональным показателям у животных 1 опытной группы степень нормализации была более выражена по сравнению с крысами 2 и 3 опытных групп. Только у животных 4 группы, получавших ПЖК-1 сразу после отмены алкалоидной нагрузки, выявлено достоверное снижение индекса исследовательской активности на 27,2% относительно контрольных и на 34,5% относительно алкалоидизированных животных, что может свидетельствовать о седативном эффекте данной композиции.

Разработанной методикой оценки антимуtagenного потенциала изучаемого вещества в планшетном FAT-тесте с использованием ВЭТИ в качестве индуктора мутагенеза [30, 31] исследована антимуtagenная активность водных экстрактов ПЖК-1 и ПЖК-2, а также отдельных комбинаций ингредиентов, входящих в их рецептуры (фитоконпозиции 1 и 2, фармконпозиции 1 и 2). Установлено, что на тест-штамме *S. typhimurium* TA100 без метаболической активации экстракты фитоконпозиций 1 и 2 оказывали выраженное антимуtagenное действие, проявляющееся снижением частоты обратных мутаций как по отношению к уровню индуцированных ВЭТИ мутаций (индекс антимуtagenной активности I_m составил соответственно 52,6 и 44,2%), так и на стандартный мутаген азид натрия ($I_m = 63,4$ и 72,6%). Фармконпозиции 1 и 2, содержащие в составе мексидол, глицин и соответствующие фитоконпозиции, проявили умеренную ($I_m = 28,1$ и 33,7%), а экстракт из ПЖК-2 – выраженную ($I_m = 48,4\%$) антимуtagenную активность по отношению к ВЭТИ. На тест-штамме *S. typhimurium* TA98 в условиях метаболической активации антимуtagenная активность обнаружена для фитоконпозиций 1 и 2 относительно стандартного мутагена 2-аминоантрацена ($I_m = 33,3\%$ и 74,4%).

Следовательно, разработанные образцы ПЖК проявляли в модельных экспериментах протекторные противointоксикационные эффекты в отношении вредного

действия КРСТИ на организм неполовозрелых животных и антимуtagenную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработанные экспериментальные модели субхронического (в течение 45 суток) орального потребления неполовозрелыми белыми крысами или подкожного введения им никотинсодержащего комплекса водорастворимых субстанций табачных изделий в нарастающих дозах по суммарному содержанию алкалоидов позволили выявить его системное токсическое действие на растущий организм и установить формирование измененной реактивности и начальной стадии никотиновой аддикции, что проявлялось токсическими эффектами, повышением толерантности и обсессивным влечением (увеличение объема потребления животными ВЭТИ и суммарной алкалоидной нагрузки на фоне ухудшения органолептики экстракта, возрастание исследовательской активности к концу эксперимента) [1, 4, 7, 9, 17, 24, 25].

2. Комплекс растворимых субстанций табачных изделий на моделях орального и подкожного поступления в организм неполовозрелых белых крыс проявлял умеренно выраженное токсическое действие в виде установленных нарушений ряда этологических, физиологических и гематологических показателей организма, биохимических показателей крови и мочи. Причем дополнительное, в течение 2-х недель, потребление ВЭТИ белыми крысами сопровождалось углублением системного токсического действия субстанций табачных изделий на организм [4, 7, 9, 13, 18, 24, 25].

3. Использование ВЭТИ в вариантах классического теста Эймса и модифицированного планшетного FAT-теста вызывало выраженный, дозозависимый рост числа ревертантов. При воздействии ВЭТИ (особенно в средней и максимальной концентрациях – 1,6 и 2,8 мг/см³) в отсутствие метаболической активации на тест-штамм *S. typhimurium* TA98 частота обратных мутаций была в 7-9 раз выше уровня спонтанного мутагенеза, но ниже, чем при действии стандартного мутагена 2-нитрофлуорена, а воздействие на штамм *S. typhimurium* TA100 в 100 % случаев приводило к появлению обратных мутаций, аналогично действию стандартного мутагена азида натрия. В условиях метаболической активации на максимальную концентрацию ВЭТИ установлено увеличение индуцированного мутагенеза для штамма *S. typhimurium* TA98 на 139 % относительно спонтанного уровня, сопоставимое с действием 2-аминоантрацена, что свидетельствуют о выраженном мутагенном потенциале комплекса растворимых субстанций табака, проявляющемся как прямой мутагенной активностью, так и свойствами промутагенов [10, 30].

4. Обоснованы подходы использования в составе профилактических композиций для коррекции основных патогенетических механизмов (гипоксия и гипозергоз) токсического действия субстанций табака на неполовозрелый организм лекарственных средств мексидол и глицин, а для повышения микронутриентной обеспеченности и адаптационной способности организма – комплекса витаминов (В₁, В₂, В₉, С, Е) и лекарственных растений (кипрей узколистный, тимьян, Melissa и шалфей лекарственные, пустырник, плоды лимонника, корни родиолы розовой, мята перечная). В острых опытах при внутрижелудочном и подкожном введениях

экстракты отдельных фитокомпонентов и их смеси, мексидол, глицин и их комбинация в испытанных дозах не проявляли токсического действия на организм лабораторных животных. При многократном до 60 суток оральном потреблении неполовозрелыми белыми крысами мексидола в среднесуточной дозе по 11,5 мг/кг массы животного (эквивалентной максимальной суточной дозе для взрослого человека) не установлены существенные проявления токсического действия, что обосновало возможность включения мексидола в состав профилактических композиций, предназначенных для подростков [2, 5, 11, 14, 15].

5. На основе результатов предварительных токсикологических исследований, изучения в лабораторных условиях стабильности, технологической и фармакологической совместимости, количественного соотношения подобранных ингредиентов в композициях, а также формообразующей способности полимерной основы и вспомогательных добавок предложены оптимизированные рецептуры ПЖК-1 с преимущественно седативным и ПЖК-2 с преимущественно стимулирующим действием. В острых и подострых экспериментах лабораторные образцы ПЖК-1 и ПЖК-2 и водные экстракты из них не проявляли острого токсического (IV класс опасности) и раздражающего кожу и слизистые оболочки действия. При двухнедельном потреблении белыми крысами с кормом нативных образцов 2-х рецептур ПЖК в суточных дозах в 5 и 10 раз выше предполагаемой терапевтической, а также при их динамическом 30 и 60 суточном оральном потреблении в дозах, эквивалентной предполагаемой суточной терапевтической (160 мг/кг), в 2 (320 мг/кг) и 3 (480 мг/кг) раза выше ее, существенного токсического действия не установлено, а выявленные у опытных животных транзиторные и не имеющие дозо-временной зависимости существенные сдвиги только отдельных морфофункциональных показателей были сходны с таковыми на воздействие мексидола и отражают его фармакологическую активность в составе ПЖК [2, 3, 6, 8, 16, 17, 19, 20, 27, 28].

6. Двухнедельное оральное потребление алкалоидизированными белыми крысами образцов 2-х рецептур ПЖК в суточной дозе по 200 мг/кг, эквивалентной предполагаемой максимальной суточной терапевтической дозе для подростков, как на фоне продолжения воздействия ВЭТИ (модель продолжения табакопотребления), так и при его прекращении (модель отказа от табакопотребления) оказало эффективное противоиотоксикационное действие, проявляющееся в существенном увеличении прироста массы тела, нормализации либо улучшении нарушенных у алкалоидизированных животных морфофункциональных показателей организма [5, 13, 22, 23].

7. Водные экстракты фитокомпозиций, входящих в рецептуры ПЖК-1 и ПЖК-2, в модифицированном планшетном FAT-тесте показали выраженный антимуtagenный эффект, проявляющийся снижением частоты обратных мутаций по отношению к уровню мутаций, индуцированных ВЭТИ (соответственно индекс антимуtagenной активности $I_m = 52,6$ и $44,2\%$) и стандартным мутагеном азидом натрия ($I_m = 63,4$ и $72,6\%$), опосредовали умеренную антимуtagenную активность фармкомпозиций 1 и 2 ($I_m = 28,1$ и $33,7\%$) и выраженное антимуtagenное действие экстракта из ПЖК-2 ($I_m = 48,4\%$) по отношению к ВЭТИ [12, 26, 30].

8. Доклинические токсикологические исследования и экспериментальное установление протекторных противоиноксикационных и антимуtagenного эффектов разработанных образцов профилактических жевательных композиций в отношении вредного действия комплекса растворимых субстанций табачных изделий на организм неполовозрелых животных обосновывают перспективность их применения для медико-биологической профилактики негативных последствий табакопотребления у молодежи и позволяют рекомендовать их для дальнейшего изучения с этой целью [5, 6, 8, 12, 13, 14-16, 19-23, 26, 29].

Рекомендации по практическому использованию результатов:

- для изучения особенностей вредного действия на растущий организм КРСТИ и подбора в экспериментах в зависимости от возрастного назначения наиболее эффективных методов и средств медико-биологической профилактики табакопотребления рационально использовать методики экспериментального моделирования вредного действия КРСТИ при оральном потреблении неполовозрелыми белыми крысами или подкожного введения им ВЭТИ в нарастающих дозах по суммарному содержанию алкалоидов [31, 32], которые внедрены в практику НИР государственного предприятия «НПЦГ» (2 акта о внедрении);

- установление противоиноксикационных и антимуtagenного эффектов разработанных рецептов ПЖК (патенты ВУ 10681 и ВУ 10682) в отношении вредного действия КРСТИ на организм неполовозрелых животных обосновывают их перспективность для медикаментозной поддержки при отказе от табакопотребления и/или профилактики его вредных последствий у подростков и молодежи [27-29], а принципы и подходы к использованию ПЖК в сочетании с методами психотерапии [29] целесообразны для усовершенствования и повышения эффективности медицинских мероприятий, направленных на профилактику табакопотребления, медикаментозную минимизацию его негативного действия на здоровье молодых людей, внедрены в практику ГУО «Боровлянская гимназия», ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены», УО «Витебский государственный медицинский университет» и «Белорусский государственный медицинский университет» (4 акта о внедрении);

- разработанная методика экспериментальной скрининговой оценки антимуtagenного потенциала вещества в планшетном FAT-тесте с использованием ВЭТИ в качестве индуктора мутагенеза [30, 33] релевантна для оценки антимуtagenного потенциала БАВ растительного происхождения, другого изучаемого вещества или композиции, внедрена в практику НИР государственного предприятия «НПЦГ», образовательного процесса БГУ (3 акта о внедрении).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи в рецензируемых научных журналах и сборниках трудов**

1. Бокач (Адамович), А. В. К вопросу об изучении особенностей формирования статуса курения у молодежного контингента / А. В. Бокач (Адамович) // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2006. – № 5. – С. 77–79.
2. Действие 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на организм молодых животных в острых и подострых экспериментах / А. В. Бокач (Адамович), И. В. Тарасюк., Е. А. Римжа, С. И. Станкевич, Е. Л. Алькевич // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / ГУ «Респуб. науч.-практ. центр гигиены»; гл. ред. С. М. Соколов. – Минск : Друк-С, 2006. – Вып. 8. – С. 494–497.
3. Некоторые особенности биологического действия лабазника вязолистного / Е. А. Римжа, А. В. Бокач (Адамович), И. В. Тарасюк, Т. М. Юрага // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / ГУ «Респуб. науч.-практ. центр гигиены»; гл. ред. С. М. Соколов. – Минск : Друк-С, 2006. – Вып. 8. – С. 655–659.
4. Биохимические и морфологические изменения при воспроизведении никотинозависимости у молодых крыс / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, И. В. Тарасюк, Т. М. Юрага, И. А. Швед // Вестник БГУ. – Сер. 2 : Хим. Биол. Геогр. – 2011. – № 1. – С. 43–46.
5. Адамович, А. В. Экспериментальная коррекция некоторых метаболических изменений, обусловленных действием табака / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, Т. М. Юрага // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. Г. Е. Косяченко. – Минск : РНМБ, 2013. – Вып. 22. – С. 135–137.
6. Адамович, А. В. Экспериментальное дозозависимое действие новой антеникотинной композиции на гематологический статус организма / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, Г. В. Шерстюк // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь; Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2014. – Т. 1, вып. 24. – С. 179–182.
7. Биологическое действие на организм неполовозрелых крыс экстракта из табачных изделий при субхроническом алиментарном потреблении / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Е. А. Римжа, Г. В. Шерстюк, И. А. Швед, Т. М. Юрага // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь; Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2016. – Вып. 26. – С. 193–197.
8. Анализ изменения состава периферической крови крыс при длительном воздействии различных доз многокомпонентного средства / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, Г. В. Шерстюк, Н. В. Дудчик // Журнал Белорусского государственного университета. Биология. – 2017. – № 2. – С. 31–35.
9. Адамович, А. В. Этологические аспекты действия комплекса ксенобиотиков табачных изделий на организм молодых животных / А. В. Адамович, В. В. Шевляков // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь; Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2017. – Вып. 27. – С. 152–156.

10. Оценка мутагенного потенциала комплекса водорастворимых субстанций табачных изделий / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик, О. А. Емельянова // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь; Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2017. – Вып. 27. – С. 150–152.*

11. Адамович, А. В. Влияние 2-этил-6-метил-3-гидроксиперидина сукцината на растущий организм (экспериментальное исследование на крысах-отъемышах) / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, Т. М. Юрага // *Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 10. – С. 32–35.*

12. Оценка в краткосрочном тесте генопротекторного действия фитоэкстрактов в отношении индуцированного водным экстрактом из табачных изделий мутагенеза / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик, В. Г. Цыганков, В. П. Курченко // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. Н. П. Жуковой; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2018. – Вып. 28. – С.121–125.*

13. Адамович, А. В. Экспериментальная оценка протекторных свойств оригинальных жевательных композиций в отношении токсического действия водорастворимых никотинсодержащих субстанций табака на неполовозрелый организм / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Т. М. Юрага // *Журнал Белорусского государственного университета. Биология. – 2019. – № 1. – С. 13–24.*

Статьи в сборниках научных трудов, материалах конференций

14. Римжа, Е. А. О комплексном подходе к профилактике табакокурения среди подростков / Е. А. Римжа, И. В. Тарасюк, А. В. Бокач (Адамович) // *Актуальные вопросы эпидемиологии и гигиены : сб. науч. работ, посвящ. 80-летию санитарно-эпидемиол. службы Респуб. Беларусь. – Минск. – 2006. – С. 100–102.*

15. Некоторые аспекты вспомогательной терапии заболеваний органов дыхания у курильщиков / Е. М. Скрягина, А. П. Астровоко, Е. А. Римжа, А. В. Адамович // *Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение : сб. матер. Междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 24-25 сент. 2009 г. ; отв. ред. И. С. Гельберг. – Гродно, 2009. – С. 316–318.*

16. Исследование потенциальных токсических свойств антиникотиновых композиций в подострых опытах / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, И. В. Тарасюк, Т. М. Юрага // *Актуальні проблеми сучасної медицини : матер. Междунар. науч.-практ. конф. – Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4 (ч. 3). – С. 178–179.*

17. Адамович, А. В. Некоторые поведенческие аспекты формирования табачной зависимости у лиц молодого возраста / А. В. Адамович, Е. А. Римжа // *Феноменология и профилактика девиантного поведения : матер. IV Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Краснодар, 28-29 окт. 2010 г. : в 2 т. / Краснодарский университет МВД России. – Краснодар, 2010. – Т. 1. – С. 149–152.*

18. Адамович, А. В. Влияние табачной интоксикации на статическую работоспособность крысят-отъемышей / А. В. Адамович, Е. А. Римжа // *Актуальные*

вопросы медицинской науки : сб. науч. работ студентов и молодых ученых Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 1000-летию г. Ярославля, Ярославль, 21-23 апр. 2010 г. – Ярославль : ООО «ЯрМедиаГруп», 2010. – С. 71.

19. Римжа, Е. А. Результаты исследования острой токсичности антеникотининовых композиций / Е. А. Римжа, А. В. Адамович // Актуальные вопросы медицинской науки : сб. науч. работ студентов и молодых ученых Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 1000-летию г. Ярославля, Ярославль, 21-23 апр. 2010 г. – Ярославль : ООО «ЯрМедиаГруп», 2010. – С. 71–72.

20. Адамович, А. В. Исследование безопасности новых антеникотининовых композиций при длительном применении / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, Т. М. Юрага // Актуальные проблемы охраны здоровья лиц молодого возраста : сбор. матер. VII Международной научно-практической конференции, Брянск, 5-7 окт. 2010 г. – Брянск : Группа компаний «Десяточка», 2010. – С. 304–309.

21. Адамович, А. В. Проблема профилактики табакопотребления среди лиц молодого возраста / А. В. Адамович // Современные проблемы общественного здоровья и здравоохранения : сб. матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 21 окт. 2016 г. / Гродненский гос. мед. ун-т ; отв. ред. Е. М. Тищенко, М. Ю. Сурмач. – Гродно, 2016. – С. 3–6.

22. Адамович, А. В. Перспективы использования безникотиновых жевательных композиций для минимизации негативных последствий табакопотребления / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, Т. М. Юрага // Инновации в образовании и медицине : матер. III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Махачкала, 28 мая 2016 г. – Махачкала : ДГМУ, 2016. – С. 302–306.

23. Адамович, А. В. Экспериментальное обоснование возможности коррекции негативных последствий табачной интоксикации / А. В. Адамович // Проблемы биологии и медицины : матер. 71-й науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы современной медицины», Самарканд, 18-19 мая 2017 г. – Самарканд, 2017. – С. 397.

24. Адамович, А. В. Особенности биохимических сдвигов в сыворотке крови неполовозрелых крыс в зависимости от способов экспериментальной алкалоидизации / А. В. Адамович // Актуальні питання біології та медицини : зб. наук. праць за матер. XV Всеукраїнської наук. конф., Старобільськ, 25-26 травня 2017 р. – Старобільськ : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2017. – С. 12–14.

25. Адамович, А. В. Экспериментальная оценка влияния водорастворимых никотинсодержащих субстанций табачных изделий на локомоторные функции организма / А. В. Адамович // Актуальні питання біології та медицини : зб. наук. праць за матер. XV Всеукраїнської наук. конф., Старобільськ, 25-26 травня 2017 р. – Старобільськ : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2017. – С. 15–18.

26. Адамович, А. В. Оценка антимутагенной активности различных комбинаций компонентов рецептур оригинальных профилактических жевательных композиций / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик // Проблемы диагностики и коррекции состояния здоровья при формировании здорового образа жизни : матер. 14-ой Евразийской науч. конф. «Донозология-2019» ; под общей ред. М. П. Захарченко. – СПб, 2019. – С. 64–67.

Патенты

27. Жевательная композиция с антеникотинным эффектом : пат. 10681 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61К 9/68, А 61Р 25/00 / Е. А. Римжа, А. В. Бокач (Адамович), И. В. Тарасюк ; заявитель ГУО БелМАПО. – № а 20061110 ; заявл. 09.11.06 // Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 3 (62). – С. 59.

28. Антеникотинная жевательная композиция : пат. 10682 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61К 9/68, А 61Р 25/00/ А. В. Бокач (Адамович), Е. А. Римжа, И. В. Тарасюк ; заявитель ГУО БелМАПО. – № а 20061111 ; заявл. 09.11.06 // Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 3 (62). – С. 60.

Инструктивные и методические разработки

29. Психомедикаментозная профилактика и лечение последствий табакокурения у лиц молодого возраста : инструкция по применению № 004-0107 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.04.08 / разработ.: Е. А. Римжа, И. В. Тарасюк, Т. М. Островская, А. В. Бокач (Адамович) / Минск : ГУО «БелМАПО», 2008. – 19 с.

30. Методы оценки антиоксидантной, антибактериальной и антимуtagenной активности биологически активных веществ растительного происхождения : инструкция № 007-1018 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19.12.18 / разработ.: В. Г. Цыганков, Н. В. Дудчик, С. И. Сычик, А. В. Адамович, О. А. Емельянова, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, А. М. Бондарук, Т. Н. Головач, В. П. Курченко. – Минск : РУП «Науч.-практ. центр гигиены», УО «Белгосуниверситет», 2018. – 24 с.

31. Методика экспериментального моделирования вредного действия комплекса растворимых никотинсодержащих субстанций табака при оральном поступлении в неполовозрелый организм : рег. № 026/06-05/1118 : утв. директором респ. унитар. предприятия «Науч.-практ. центр гигиены» 12.11.18 / разработ.: А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик, Ю. А. Соболев. – Минск : [б. и.], 2018. – 9 с.

32. Методика экспериментального моделирования дозозависимого вредного действия комплекса растворимых никотинсодержащих субстанций табака при подкожном воздействии на неполовозрелый организм : рег. № 027/06-05/1118 1118 : утв. директором респ. унитар. предприятия «Науч.-практ. центр гигиены» 12.11.18 / разработ.: А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик, Ю. А. Соболев. – Минск : [б. и.], 2018. – 9 с.

33. Методика экспериментальной скрининговой оценки антимуtagenного потенциала изучаемого вещества в планшетном FАТ-тесте с использованием водного экстракта табака в качестве индуктора мутагенеза : рег. № 030/06-05/1218 : утв. директором респ. унитар. предприятия «Науч.-практ. центр гигиены» 26.12.18 / разработ.: А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик, Г. И. Эрм. – Минск : [б. и.], 2018. – 11 с.

Рационализаторские предложения

34. Способ экспериментальной оральной алкалоидизации ювенильного организма : удостоверение на рацпредложение № 2206 от 23.04.2018 / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Е. А. Римжа ; утв. и выдано республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены».

35. Способ определения суммарного содержания алкалоидов в водном экстракте из табачных изделий : удостоверение на рацпредложение № 2207 от 23.04.2018 / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Е. А. Римжа ; утв. и выдано республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены».

36. Способ экспериментальной подкожной алкалоидизации ювенильного организма : удостоверение на рацпредложение № 2208 от 23.04.2018 / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Е. А. Римжа ; утв. и выдано республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены».

37. Способ получения водного экстракта из табачных изделий : удостоверение на рацпредложение № 2210 от 23.04.2018 / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Е. А. Римжа ; утв. и выдано республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены».

38. Способ скрининговой оценки антимуtagenной активности веществ в краткосрочном планшетном тесте : удостоверение на рацпредложение № 2238 от 25.04.2019 / А. В. Адамович, Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков ; утв. и выдано республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены».

39. Способ оценки антимуtagenной активности веществ с использованием водного экстракта табачных изделий в качестве индуктора мутагенеза : удостоверение на рацпредложение № 2239 от 25.04.2019 / А. В. Адамович, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик; утв. и выдано республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены».

РЭЗІЮМЭ

Адамовіч Ганна Валер'еўна

Эксперыментальнае мадэляванне таксічнага дзеяння комплексу водарастваральных субстанцый тытунёвых вырабаў на непалаваспелыарганізм для абгрунтавання сродкаў прафілактыкі тытуныспажывання

Ключавыя словы: непалаваспелыя пацукі, растваральныя субстанцыі тытуню, змяшчаючыя нікацін, таксічнасць, біялагічныя эфекты, прафілактычныя жавальныя кампазіцыі (ПЖК), пратэктарнае дзеянне.

Мэта працы: усталяваць асаблівасці таксічнага дзеяння комплексу водарастваральных субстанцый тытунёвых вырабаў на створаных эксперыментальных мадэлях іх аральнага і падскурнага паступлення ў непалаваспелы арганізм, абгрунтаваць і апрабаваць падыходы да распрацоўкі жавальных кампазіцый у якасці перспектыўных сродкаў прафілактыкі тытуныспажывання моладдзю.

Метады даследавання: таксікалагічныя, гематалагічныя, біяхімічныя, цытагенетычныя, марфалагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню устаноўлены асаблівасці біялагічнага дзеяння комплексу водарастваральных субстанцый тытунёвых вырабаў на арыгінальных эксперыментальных мадэлях падскурнага і аральнага паступлення ў арганізм непалаваспелых белых пацукоў, якія імітуюць пачатковую стадыю фарміравання інтаксікацыі і нікацінавай адыкцыі ў падлеткаў пры спажыванні тытуню. З улікам эксперыментальна ўстаноўленых патогенетычных механізмаў шкоднага ўздзеяння субстанцый тытуню на непалаваспелы арганізм, падабраны перспектыўныя сродкі для фармакалагічнай падтрымкі і мінімізацыі парушэнняў, абумоўленых тытуныспажываннем, у асоб маладога ўзросту, дадзена іх таксікалагічная характарыстыка. Распрацаваны 2 рэцэптуры і лабараторныя ўзоры прафілактычных жавальных кампазіцый седатыўнага і стымулюючага варыянтаў на аснове лекавых сродкаў мексидола і гліцыну, комплексу вітамінаў і раслінных кампанентаў, выканана іх першасная даклінічная таксікалагічная характарыстыка. У эксперыментах з прымяненнем ПЖК устаноўлены пратэктарныя антыінтаксікацыйныя эфекты ў дачыненні да шкоднага дзеяння растваральных субстанцый тытунёвых вырабаў на арганізм непалаваспелых жывёл як на фоне працягу, так і пасля спынення іх уздзеяння, даказана антымутагенная актыўнасць асобных кампанентаў і кампазіцый у цэлым. Атрыманыя вынікі абумоўліваюць перспектыўнасць выкарыстання прафілактычных жавальных кампазіцый для медыкаментознай падтрымкі пры прафілактыцы і адмове ад тытуныспажывання маладымі людзьмі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Распрацаваныя 2 інструкцыі, 3 эксперыментальныя метадыкі, рэцэптуры 2-х прафілактычных жавальных кампазіцый рэкамендуюцца для выкарыстання ў навукова-практычнай і навукова-педагагічнай рабоце арганізацый аховы здароўя і адукацыі з мэтай медыка-біялагічнай прафілактыцы тытуныспажывання моладдзю.

Вобласць ужывання: арганізацыі аховы здароўя і адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Адамович Анна Валерьевна

Экспериментальное моделирование токсического действия комплекса водорастворимых субстанций табачных изделий на неполовозрелый организм для обоснования средств профилактики табакопотребления

Ключевые слова: неполовозрелые крысы, растворимые никотинсодержащие субстанции табака, токсичность, биологические эффекты, профилактические жевательные композиции (ПЖК), протекторное действие.

Цель работы: установить особенности токсического действия комплекса водорастворимых субстанций табачных изделий на созданных экспериментальных моделях их орального и подкожного поступления в неполовозрелый организм, обосновать и апробировать подходы к разработке жевательных композиций в качестве перспективных средств профилактики табакопотребления молодежью.

Методы исследования: токсикологические, гематологические, биохимические, цитогенетические, морфологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Впервые установлены особенности биологического действия комплекса водорастворимых субстанций табачных изделий на оригинальных экспериментальных моделях подкожного и орального поступления в организм неполовозрелых белых крыс, имитирующих начальную стадию формирования интоксикации и никотиновой аддикции у подростков при табакопотреблении. С учетом экспериментально установленных патогенетических механизмов вредного действия субстанций табака на неполовозрелый организм подобраны перспективные средства для фармакологической поддержки и минимизации нарушений, обусловленных табакопотреблением, у лиц молодого возраста, дана их токсикологическая характеристика. Разработаны 2 рецептуры и лабораторные образцы профилактических жевательных композиций седативного и стимулирующего вариантов на основе лекарственных средств мексидола и глицина, комплекса витаминов и фитоконпонентов, выполнена их первичная доклиническая токсикологическая характеристика. В экспериментах с применением ПЖК установлены протекторные антиинтоксикационные эффекты в отношении вредного действия растворимых субстанций табачных изделий на организм неполовозрелых животных как на фоне продолжения, так и после прекращения их воздействия, доказана антимуtagenная активность отдельных компонентов и композиций в целом. Полученные результаты обосновывают перспективность использования профилактических жевательных композиций для медикаментозной поддержки при профилактике и отказе от табакопотребления молодыми людьми.

Рекомендации по использованию. Разработанные 2 инструкции, 3 экспериментальные методики, рецептуры 2-х профилактических жевательных композиций рекомендуются для использования в научно-практической и научно-педагогической работе организаций здравоохранения и образования с целью медико-биологической профилактики табакопотребления молодежью.

Область применения: организации здравоохранения и образования.

SUMMARY

Adamovich Anna Valerievna

Experimental modeling of toxic effect of soluble tobacco substance on immature organism to justify the instruments of prevention of tobacco consumption

Keywords: immature rats, soluble nicotine-containing tobacco substance, toxicity, biological effects, prophylactic chewable compositions (PCC), protective effect.

The aim of work: to establish the characteristics of toxic effect of water-soluble substances of tobacco products on the experimental models of their oral and subcutaneous delivery to the immature organism, to define and to test approaches to the development of chewable compositions as the promising instruments of prevention of tobacco use by youth.

Methods of research: toxicological, physiological, hematological, biochemical, cytogenetic, morphological, statistical.

The obtained results and their novelty. For the first time, the characteristics of biological action of complex water-soluble substances of tobacco products were established on original experimental models of subcutaneous and oral delivery to immature white rats simulating initial stage of intoxication and nicotine addiction in teenaged tobacco users. Taking into account the pathogenetic mechanisms of the harmful effects of tobacco substances on an immature organism, promising drugs were selected for pharmacological support and minimizing disorders in youth caused by tobacco use, and their toxicological characteristics were given. Two formulations and laboratory samples of prophylactic chewable compositions of sedative and adaptogenic variants based on drugs Mexidol and Glycine, a complex of vitamins and phytocomponents and primary preclinical toxicological characteristics were developed. In the experiments with the use of PCC, protective anti-intoxication effects were established with respect to the harmful effects of soluble substances of tobacco products on the organism of immature animals both while continuous intake and after cessation of their exposure, the antimutagenic activity of individual components and compositions as a whole was proved. The obtained results determine the prospects of prophylactic chewable compositions applications for drug support in the prevention and cessation of tobacco consumption by youth.

Recommendation for use: 2 developed instructions, 3 experimental methods, formulations 2 prophylactic chewable compositions are recommended for use in scientific work, both practical and academic, in public health and educational organizations for the purpose of biomedical prevention of tobacco consumption by youth.

Field of application: health and educational organizations.