

Г. Н. Муратова

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У КРЫС С АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА И НИКОТИНАМИДА

В экспериментах на 45 крысах-самцах линии Вистар установлено, что через 30 мин с момента применения коразола в ранней фазе коразолового киндлинга (12 введений коразола в дозе 30,0 мг/кг, в/бр) на фоне применения леветирацетама (80,0 мг/кг, в/бр) и никотинамида (50,0 мг/кг, в/бр) отмечалось снижение мощности активности дельта – диапазона в коре мозга левого полушария (на 17,5%), а также в палеоцеребеллярной (дольки V-VII) коре (на 24,7%). Также в этот период отмечалось снижение мощности альфа-активности - в левом полушарии на 15,6%, в правом полушарии - на 13,8%, в то время как в коре мозжечка величина редукции составила 18,3%. Одновременно происходило увеличение мощности бета-1 (на 13,2%) и гамма - (на 12,7%) диапазонов. Под влиянием препаратов отмечалось снижение длительности и частоты генерирования спайк – волновых (СВ) комплексов – через 60 мин их длительность уменьшалась на 22,0% ($P < 0,05$) – до $3,9 \pm 0,4$ с, частота возникновения снижалась на 40,3% ($P < 0,05$) и составляла $2,27 \pm 0,31$ в мин, в то время как амплитуда разрядов уменьшалась до 150-600 мкВ (с 450-1500 мкВ в контроле). Сделан вывод о выраженном противоабсансной эффективности применения препаратов.

Ключевые слова: никотинамид, леветирацетам, коразоловый киндлинг, электроэнцефалограмма.

Ранее нами было показано, что леветирацетам (ЛВР) и никотинамид при сочетанном применении обеспечивают потенцированное противоэпилептическое действие [2]. При объяснении механизма взаимного усиления влияния препаратов на эпилептиформные проявления исходили из того, что оба препарата имеют мишенью своего действия белок SV2, связываясь с которым препараты обеспечивают снижение высвобождения нейромедиаторов пресинаптическими терминалями [3, 12]. Кроме того, возможным также является взаимодополняющее действие препаратов, в частности, показанное для никотинамида активирование бензодиазепиновых рецепторов, потенцирование действия ГАМК – ергических механизмов мозга [4, 7]. Также показано, что как ЛВР, так и никотинамид вызывают снижение функциональной активности провоспалительной цитокиновой системы, устраняя тем самым облегчающие эпилептогенное возбуждение данной группы соединений [3, 5, 7].

Вместе с тем, следует заметить, что для действия ЛВР характерным является блокирование кальциевых каналов N- типа, что, по видимому, имеет значение для широкого спектра противоэпилептической эффективности препарата [9]. Причем, подобный предполагает незначительную его активность в отношении абсансных форм эпилепсии, так как для действия антиабсансных противоэпилептических препаратов, в частности, сукцинимиды характерным является блокирование T-кальциевых каналов мембраны [5]. До последнего времени не проводилось исследований влияния ЛВР и никотинамида на абсансные электрографические проявления.

Целью работы было изучение влияния комплекса препаратов – ЛВР и никотинамида на характеристики спайк-волновых электрографических комплексов в ранней фазе коразол-индуцированного киндлинга в условиях применения ЛВР и никотинамида.

Материал и методы исследования. Исследования выполнены в условиях острого эксперимента на 44 крысах-самцах линии Вистар массой 270-320 г, которые содержались в стандартных условиях вивария ОНМедУ. В каждой группе наблюдения было не менее 7 животных. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями GLP и комиссии биоэтики ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.). Материалы статьи одобрены комиссией по биоэтике ОНМедУ.

Животным под нембуталовым наркозом (40,0 мг/кг) вживляли электроды во фронтальные ($AP=1,8$; $L=2,0$) [11], и затылочные ($AP= - 4,8$; $L=2,0$) отделы неокортекса обоих полушарий, а также в каудальные отделы коры палеоцеребеллума (V-VII дольки). Через 7 дней с момента наблюдения крыс использовали в эксперименте. При этом осуществляли биполярную запись при постоянной времени 0,3-1,0 сек, приняв за основу следующую систему отведений: 1-левое полушарие (лобно-затылочное отведение); 2- правое полушарие; 3- лобная кора; 4- затылочная кора; 5- палеоцеребеллум. В качестве контроля исследовали ЭКоГ крыс, фиксированных в футлярах, которым в/бр применяли введение 0,9% физиологического раствора NaCl.

Раннюю фазу коразолового киндлинга, отражающую механизмы абсансной формы эпилепсии моделировали применением коразола – ежедневным однократным введением коразола в подпороговой (30,0 мг/кг, в/бр) дозе на протяжении 12 – 14 суток [1]. Запись на жесткий диск

ЭКоГ осуществляли при дискретизации 256 в сек, в условиях свободного поведения крыс. На основе быстрого разложения ритмов по Фурье выделяли выделяли семь физиологических ритмов ЭКоГ: гамма (более 32 Гц), бета 1- 21,0-32,0 Гц, бета -2 - 14,2-18,3 Гц, альфа - 8,0-12,8 Гц, тета – 4,0-7,5 Гц и дельта - 0,5-3,9 Гц. Для анализа использовались участки ЭЭГ, соответствовавшие периоду пассивного бодрствования животных.

Препараты – ЛВР (80,0 мг/кг, «УСВ», Бельгия) применяли в/бр, приготавливая взвесь в Твине-80. Препарат применяли за 30 мин до введения никотинамида (50,0 мг/кг, в/бр, 5,0% раствор), который применяли в/бр. Животным контрольной группы осуществляли в/бр применение аналогичного объема Твина-80. Регистрацию ЭЭГ осуществляли на компьютерном электроэнцефалографе «DX-4000-practic» (Харьков, Украина).

Оценку достоверности различий длительности спайк- волновых комплексов, а также их частоты генерирования, показателей мощности отдельных ритмов ЭКоГ осуществляли применением спаренного t-теста («Primer Biostatistics», США).

Результаты исследования и их обсуждение. Фоновая активность в коре головного мозга крыс в ранней фазе формирования коразол-индуцированного кинлинга (8-12 введений подпороговой дозы эпилептогена) характеризовалась развитием спайк – волновых (СВ) комплексов с частотой отдельных разрядов от 7 до 10/с и их амплитудой от 100 до 500 мкВ. При этом средняя длительность комплексов составляла 5 с (с колебаниями от 2 до 25 с), а частота их развития подобных от 13 до 20 в час (рис. 1, А). В период формирования СВ комплексов отмечались характерные для абсансной эпилепсии поведенческие проявления: замирание животного, тремор вибрисс, единичные подергивания мышц морды, животные не реагировали на тактильные и звуковые сигналы.

Через 30 мин с момента применения коразола (60 мин после применения ЛВР и 20 мин с момента введения никотинамида) средняя длительность СВ комплекса составила 4,3+ 0,6 с, что было на 10,8% меньше, чем в группе контроля ($P>0,05$) (Рис. 2). При этом частота генерирования комплексов составила 3,05+0,4 в мин, что было меньше на 17,6 % в сравнении с аналогичным показателем в группе контроля ($P<0,05$). Еще через 30 мин с момента применения коразола длительность СВ комплексов уменьшалась на 22,0% ($P<0,05$) – до 3,9+0,4 с, а частота возникновения СВ комплексов уменьшалась на 40,3% ($P<0,05$) и составляла 2,27+0,31 в мин. Через полтора часа с момента применения коразола указанные различия между исследуемыми показателями составили 27,4% и 36,7% ($P<0,05$), а через 2 часа – 45,7% и 35,8% ($P<0,05$) (рис. 2).

Следует отметить, что амплитуда разрядов СВ комплексов также подвергалась характерным изменениям в условиях применения препаратов (рис. 1). Так, через 60 мин с момента введения коразола их величина составляла 150-600 мкВ, в то время как в контроле данный показатель в этот период времени составлял от 450 до 1500 мкВ (рис. 1, Б). Еще через 60 мин в ЭЭГ животных регистрировались короткие периоды (0,5-2,0 с) спайк-волновых бурст, возникавших с частотой 2-5 в мин и амплитудой отдельных спайковых потенциалов до 150-200 мкВ (рис. 1, В, 1, 2).

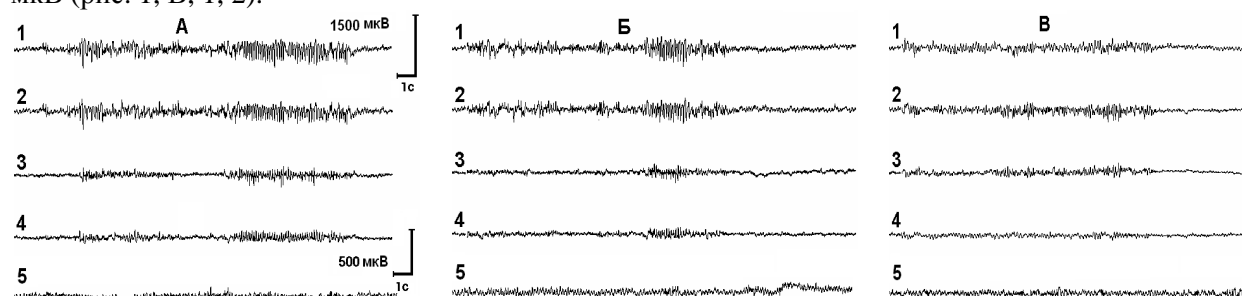


Рис. 1. Динамика ЭКоГ у крысы с абсансной формой эпилептического киндлингового (коразол-индуцированного) синдрома (12-е введение коразола). О б о з н а ч е н и я: А- до введения никотинамида, через 15 мин с момента применения коразола (30,0 мг/кг, в/бр) и через 45 мин с момента введения ЛВР (80,0 мг/кг, в/бр). Б- 30 мин с момента введения коразола, 15 мин с момента применения никотинамида (50,0 мг/кг, в/бр) и В- 60 мин после В. 1- левое и 2- правой полушарие; 3- фронтальные и 4 – затылочные отделы коры мозга; 5- палеocerebellum (пятая доля, биполярное отведение). Калибровочный сигнал для отведений №№ 1 - 4 – 1500 мкВ, для отведения №5- 500 мкВ. Отметка времени – 1 с.

Мощность электрической активности в дельта-диапазоне в структурах коры левого полушария мозга через 30 мин с момента применения коразола у крыс с применением ЛВР и никотинамида была сниженной на 17,5% в сравнении с таковой в группе контроля (тестирующее применение коразола у киндлинговых крыс в отсутствие применения препаратов) ($P<0,05$) (рис.

2). Одновременно регистрировалось снижение мощности сигнала в структурах палеоцеребеллярной коры – на 24,7% ($P < 0,05$). Достоверные отличия регистрировались до конца наблюдения. При этом в правом полушарии в течение всего наблюдения также отмечалось уменьшение исследуемого параметра – на 10,3% - 16,5%, однако отличия не достигали степени достоверности ($P > 0,05$). В тета – диапазоне мощность исследуемых сигналов демонстрировала тенденцию к снижению в течение всего периода наблюдения в исследуемых структурах ($P > 0,05$). При этом наибольшая редукция отмечалась в правом полушарии через 120 мин с момента введения эпилептогена (10,5%, $P > 0,05$), в то время как наименьшее снижение (5,5%, $P > 0,05$) регистрировалось в коре мозжечка через 30 мин с момента применения эпилептогена (рис. 2). Мощность биоэлектрической активности альфа-диапазона, зарегистрированная через 30 мин с момента применения коразола, снижалась как в левом полушарии на 15,6%, так и в правом полушарии (на 13,8%), в то время как в коре мозжечка величина редукции составила 18,3% ($P < 0,05$). Достоверные различия сохранялись и через час с момента применения коразола, в то время как через два часа снижение мощности биоэлектрической активности в структурах палеоцеребеллума составило 11,2%, что не отличалось от аналогичного показателя в группе контроля ($P > 0,05$). При этом снижение мощности сигнала в левом полушарии составило 16,8%, а в правом – 14,5% ($P < 0,05$) (рис. 2).

В диапазоне бета-1 активности мощность сигнала снижалась в коре полушарий мозга – левом на 4,8%, правом – на 7,4% ($P > 0,05$) через 30 мин с момента применения коразола, в то время как в палеоцеребеллярной коре аналогичный показатель возрастал на 13,2% ($P < 0,05$). Указанные отличия сохранялись и в течение последующих 30 мин наблюдения – при этом мощность бета-1 активности в структурах мозжечка превышала таковую в группе контроля на 14,6% ($P < 0,05$) и через два часа с момента применения коразола отличия составили 7,6% ($P > 0,05$) (Рис. 2).

Сходная направленность изменений отмечалась при исследовании динамики мощности активности бета-2 диапазона: через 30 мин с момента применения коразола мощность в левом и правом полушариях мозга была меньше таковой в контроле соответственно на 6,3% и на 4,8% ($P > 0,05$), в то время как в палеоцеребеллярной коре исследуемый показатель превышал таковой в группе контроля на 8,7% ($P > 0,05$). Отсутствие достоверных отличий между группами сохранялось до конца наблюдения (рис. 2). Исследование мощности биоэлектрической активности в гамма- диапазоне показало, что через 30 мин с момента введения коразола в структурах палеоцеребеллярной коры отмечалось увеличение исследуемого параметра на 12,7% в сравнении с таковым, отмечавшимся в группе контроля ($P < 0,05$). При этом одновременно мощность сигнала в левом и правом полушариях уменьшалась соответственно на 11,2 и на 6,6% ($P < 0,05$). Указанный характер изменений – снижение мощности в коре полушарий и увеличение в структурах палеоцеребеллярной коры отмечались до конца наблюдения ($P > 0,05$) (рис. 2).

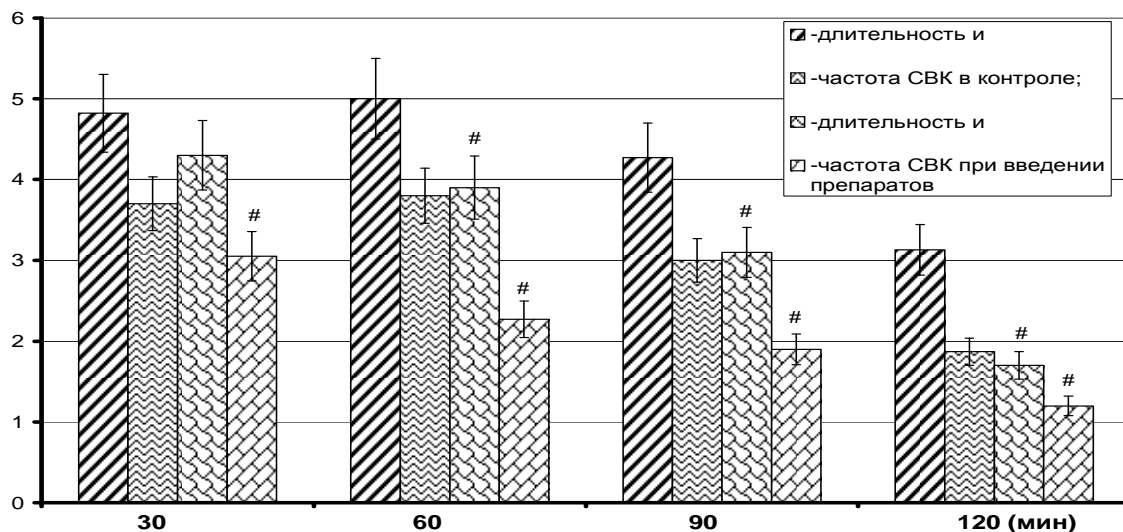


Рис. 2. Изменения продолжительности и частоты генерирования спайк-волновых комплексов после 12 введений подпороговой дозы коразола в условиях применения леветирацетама и никотинамида. О б о з н а ч е н и я: по оси абсцисс – время с момента применения коразола (30,0 мг/кг, в/бр), по оси ординат – длительность СВ-комплексов (секунды) и частота их генерирования (число комплексов за 1 мин). #- $P < 0,05$ в сравнении с соответствующими показателем в группе контроля.

Таким образом, представленные результаты показали, что в условиях совместного применения ЛВР и никотинамида отмечается подавление спайк- волновой бурстовой судорожной активности

характерной для абсансной формы эпилептического синдрома и моделируемой на ранней стадии развития коразолового kindlinga. Противосудорожное действие выражалось в снижении частоты и длительности генерирования спайк - волновых комплексов, уменьшении частоты их возникновения, а также снижении мощности биоэлектрической активности в дельта- и альфа- диапазонах.

Можно полагать, что подобная перестройка ритма обусловлена рядом особенностей их генерирования. В частности, следует подчеркнуть, что альфа-ритм является характерным для спайк- волновой активности, присущей ранней фазе коразолового kindlinga [1, 8]. В то же время, дельта- ритм и его снижение может быть объяснен также угнетением самих эпилептиформных спайк- волновых комплексов, в структуру которых входят дельта волны. Можно полагать, что под влиянием препаратов происходит подавление активности таламо-кортикальной синхронизирующей системы, активность которой лежит в основе развития спайк-волновых комплексов [8]. При этом следует также подчеркнуть относительную неэффективность применения ЛВР в отношении острой пентилентетразол - индуцированной генерализованной эпилептической активности [10].

Изменения электроцеребеллограммы свидетельствуют о нарастании электрической активности в высокочастотной части спектра коры червя, которая, по-видимому, играет роль структуры антиэпилептической системы мозга [1]. Реципрокные отношения, складывающиеся в диапазонах бета-1 и гамма, регистрируемые в палеocerebellуме и одновременное торможение генерирования спайк-волновых комплексов, отмеченные в данном исследовании, также свидетельствуют о противосудорожной роли данной структуры на этапе развития абсансных эпилептиформных проявлений. Полученные результаты, показывающие высокую эффективность сочетанного применения ЛВР и никотинамида в отношении абсансных электрографических проявлений соответствуют результатам [6] повышения эффективности антиабсансного действия сукцинимидов под влиянием ЛВР. Можно полагать, что в основе действия ЛВР и никотинамида находятся общие механизмы связанные с их влиянием на SV2 белок, которые в конечном счете могут быть реализованы в подавлении активности синхронизирующей таламо-кортикальной системы.

Заключение

Совместное применение леветирацетама и никотинамида эффективно подавляет характерные для абсансной эпилепсии спайк-волновые бурсты, индуцируемые в коре головного мозга в ранней фазе коразолового kindlinga. Противосудорожный эффект препаратов связан со снижением мощности биоэлектрической активности дельта- и альфа- диапазонов в структурах неокортекса и палеocerebellлярной коры, а также увеличением мощности высокочастотной активности бета-1 и гамма диапазонов в палеocerebellлярной коре мозжечка.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные результаты могут служить основанием для применения комбинации леветирацетама и никотинамида в клинической практике для лечения пациентов с абсансной формой эпилепсии. Поэтому предполагается проведение исследований клинической эффективности применения препаратов.

Список литературы

1. Godlevskiy L. S. Modelirovanie i mehanizmyi podavleniya eksperimentalnogo epilepticheskogo sindroma/ L. S. Godlevskiy, E. V. Kobolev, V. F. Mustyatsa [i dr.] // - Odessa.-2010.-350 s.
2. Muratova T. M. Osoblivosti sudom, scho viklikani epileptogenami z riznim mehanizmom neyrotropnoyi diyi za umov poednanogo zastosovannya levetiratsetamu ta nikotinamidu / T. M. Muratova // V zb.: XIII Chitannya Pidvysotskogo, Odesa, 19-20 chervnya, - 2014.- S.176-177.
3. Anderson G. D. The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model / G. D. Anderson, T. C. Peterson, F. M. Farin [et al.] // Front. Neurosci., 26 February - 2013.
4. Bourgeois B.F.D. Potentiation of the Antiepileptic Activity of Phenobarbital by Nicotinamide/ B.F.D. Bourgeois, W. E. Dodson, J. A. Ferrendelli // Epilepsia.- 1983.- Vol.24(2).-P. 238-244
5. Czapinski P. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs/ P. Czapinski, B. Blaszczyk, S. J. Czuczwar// Current Topics in Medicinal Chemistry.- 2005.- Vol. 5.- P. 3-14.
6. Dudra-Jastrzebska M. Isobolographic characterization of the anticonvulsant interaction profiles of levetiracetam in combination with clonazepam, ethosuximide, phenobarbital and valproate in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model./ M. Dudra-Jastrzebska, M. M. Andres-Mach, N. Ratnara [et al.]// Seizure.- 2009.- Vol. 18, N9.-P. 607-614.
7. Kaminski R. M. Benefit of combination therapy in epilepsy: a review of the preclinical evidence with levetiracetam./ R. M. Kaminski, A. Matagne, P. N. Patsalos [et al.] // Epilepsia.- 2009.- Vol.50, N3.- P.387-397.
8. Matricardi S. Current advances in childhood absence epilepsy/ S. Matricardi, A. Verrotti, F. Chiarelli [et al.] // Pediatr. Neurol.- 2014.- Vol.50, N3.-P.205-212.
9. Lukyanetz E. A. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam / E. A. Lukyanetz, V. M. Shkryl, P. G. Kostyuk // Epilepsia. – 2002. – Vol. 43. –P. 9 – 18.
10. Ohno Y. Antiepileptogenic and anticonvulsive actions of levetiracetam in a pentylenetetrazole kindling model./ Y. Ohno, S. Ishihara, R. Terada [et al.] // Epilepsy Res.- 2010.- Vol.89, N2-3.- P.360-364.

11. Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson // Acad. Press, New York - 1983.
 12. Vogl C. The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca²⁺ channels through an intracellular pathway/ C. Vogl, S. Mochida, C. Wolff [et al.] // Mol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 82. – 199–208.

Реферати

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРОГРАФІЧНИХ ЗМІН У ШУРИВ З АБСАНСНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛЕВЕТІРАЦЕТАМУ ТА НІКОТИНАМІДУ

Мурагова Т. М.

В експериментах на 45 шурах-самцях лінії Вістар встановлено, що через 30 хв з моменту введення коразолу в ранній фазі коразолового кіндлінгу (12 введень коразолу в дозі 30,0 мг/кг, в/очер) на тлі застосування леветірацетаму (80,0 мг/кг, в/очер) і нікотинамідом (50,0 мг/кг, в/очер) спостерігалось зниження потужності активності дельта – діапазону в корі мозку лівої півкулі (на 17,5%), а також в палеоцеребелярній (дольки V-VII) корі (на 24,7%). Також в цей період спостерігалось зниження потужності альфа-активності - в лівій півкулі на 15,6%, в правій півкулі на 13,8%, в той час як в корі мозочка величина редукції склала 18,3%. Одночасно виникло збільшення потужності активності бета-1 (на 13,2%) і гамма (на 12,7%) діапазонів. Під впливом препаратів спостерігалось зниження тривалості і частоти генерування спайк – хвильових (СВ) комплексів – через 60 хв їх тривалість зменшувалась на 22,0% (P<0,05) – до 3,9±0,4 с, частота виникнення знижувалась на 40,3% (P<0,05) і складала 2,27±0,31 за хв, в той час як амплітуда розрядів зменшувалась до 150-600 мкВ (з 450-1500 мкВ в контролі). Зроблено висновок щодо виразної протиабсансної дії ЛВР та нікотинамідом.

Ключові слова: нікотинамід, леветірацетам, коразоловий кіндлінг, електроенцефалограма.

Стаття надійшла 15.09.2014 р.

PECULIARITIES OF ELECTROGRAPHIC CHANGES IN RATS WITH ABSENCE EPILEPSY UNDER CONDITIONS OF LEVETIRACETAM AND NICOTINAMIDE ADMINISTRATION

Muratova T. N.

In experiments on 45 male Wistar rats it was established that in 30 min from the moment of corazol administration made at early stage of corazol kindling development (12 corazol injections in a dosage of 30,0 mg/kg, i.p.) under conditions of levetiracetam (LVR) (80,0 mg/kg, i.p.) and nicotinamide (50,0 mg/kg, i.p.) injection the net reduction of the delta bandwidth power in left hemisphere (by 17,5%) as well as in paleocerebellar cortex (V-VII lobules) (by 24,7%) have been seen. The lowering of alpha-bandwidth power was also registered during this period of time – by 15,6% in the left hemisphere and by 13,8% in the right hemisphere, while the reduction in cerebellar cortex was confined to 18,3%. The increase of the beta-1 bandwidth power (by 13,2%) along with the gamma bandwidth power (by 12,7%) was also registered. The reduction of the duration and frequency of spike-wave (SW) complexes was induced by LVR and nicotinamide: in 60 min their duration was reduced by 22,0% (P<0,05) – up to 3,9±0,4 s, while frequency was reduced by 40,3% (P<0,05) – up to 2,27±0,31 per min. The amplitude of discharges was reduced up to 150-600 mV (from 450-1500 mV in control observation). The conclusion was made that LVR and nicotinamide caused powerful antiabsence action.

Key words: nicotinamide, levetiracetam, corazol kindling, electroencephalogram.

Рецензент Бобирьов В.М.

УДК 611.12-034:591.33-092.9

О. О. Нефьодова

Державний заклад Дніпропетровська медична академія МОЗ України, м. Дніпропетровськ

МОДИФІКУЮЧА ДІЯ ЦИТРАТУ СРІБЛА НА ВПЛИВ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ В ЕКСПЕРИМЕНТИ

Метою експерименту було визначення морфогенетичних закономірностей кардіогенезу під впливом ацетату свинцю при ізольованому введенні та комбінованому введенні з цитратом срібла. Матеріалом дослідження було обрано в якості експериментальних тварин шурів. Всі шури були розділені на 3 групи: 1 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг; 2 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг та розчин цитрату срібла у дозі 2мкг/кг; 3 група - контрольна. Аналіз отриманих результатів виявив негативний вплив ацетату свинцю на хід кардіогенезу, який полягав у витонченні стінки міжшлуночкової перегородки, зменшенні товщини шлуночку за рахунок витончення компактного прошарку та зменшенні маси серця. При комбінованому впливі ацетату свинцю та цитрату срібла спостерігається збільшення маси серця та відновлення товщини міжшлуночкової перегородки, що свідчить на користь компенсаторної дії цитрату срібла на токсичність ацетату свинцю. Результати проведеного експерименту свідчать, що цитрат срібла, отриманий за наноакватехнологією можна розглядати як новий біоантогоніст ацетату свинцю щодо впливу на кардіогенез у шурів.

Ключові слова: ембріогенез, кардіогенез, ацетат свинцю, цитрат золота, серце, міокард.

Робота є фрагментом НДР «Розвиток та морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в нормі, в онтогенезі, під впливом зовнішніх чинників» (номер державної реєстрації 0111U012193).

За останні роки вчені світу все більшу увагу звертають на особливості взаємодії мікроелементів, як важливу медико-біологічну та соціальну проблему. Тому вкрай необхідно чітке розуміння особливостей обміну та взаємодії окремих мікроелементів в організмі при їх спільному надходженні, а також наслідків дефіциту мікроелементів та їх надлишкового поступлення в організм людини. Проблема забруднення навколишнього середовища - одна з найбільш гострих глобальних