

При цитохимическом исследовании не зарегистрировано изменения активности миелопероксидазы в ПМЯЛ (рис. 2а). Подавление неоксидантных механизмов фунгицидности нейтрофилов коррелировало с уменьшением уровня катионных белков в ПМЯЛ (см. рис. 1, 2а).

К 14-м суткам лейкопения сменилась лейкоцитозом (до 123,07%, $p=0,0119$) за счёт равномерного увеличения числа нейтрофилов и лимфоцитов. Это сопровождалось, однако, дальнейшим падением их функциональной активности. Так, происходило снижение фунгицидности в условиях как функционирования, так и блокады кислородозависимых механизмов цитолиза (см. рис. 1), что цитохимически подтверждалось снижением активности миелопероксидазы и уровня катионных белков в ПМЯЛ (рис. 2б). Это сочеталось со снижением поглощательной способности нейтрофильных гранулоцитов.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют о том, что подострая интоксикация гербицидом, содержащим аминную соль 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты, приводит к глубоким нарушениям функционирования нейтрофилов, которым принадлежит ведущая роль в механизмах неспецифической резистентности: снижается активность пероксидазозависимых и пероксидазонезависимых оксидантных факторов микробицидности, кислородонезависимых механизмов цитолиза, поглощательная способность клеток.

2. Указанные нарушения не устранялись к 14-м суткам наблюдения, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения иммуноповреждающего действия данного гербицида с целью изыскания возможных путей фармакологической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск:

Изд-во Челябинского государственного педагогического университета, 2000. — 167 с.

2. Гареев Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации. — Уфа: Башгосмедуниверситет Роздара, 2009. — 346 с.

3. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. — М.: Изд-во РАМН, 2009. — 208 с.

4. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. — Саратов: Изд-во СВИХБ, 2007. — 420 с.

5. Камилов Ф.Х. Патохимия токсического действия хлорорганических и ароматических соединений // Мед. вестн. Башкортостана. — 2007. — Т. 2, №6. — С. 76–80.

6. Комарова Н.В., Карцова А.А. Пестициды группы хлорфеноксикарбоновых кислот. Анализ в водных объектах методом капиллярного электрофореза // Аналит. хим. — 2004. — <http://www.novedu.ru/2000/pitvod.htm#pes> (дата обращения: 01.08.13).

7. Лебедева Н., Жамсаранова Д. Использование пептидных биорегуляторов при отравлении гербицидом 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты // Гигиена и санитария. — 2004. — №4. — С. 68–70.

8. Мартыненко В.И., Прамоненков В.К., Кукаленко С.С. и др. Пестициды (справочник). — М.: Агропромиздат, 1992. — С. 209–212.

9. Справочник пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению на территории Российской Федерации в 2012 году // Защита и карантин растений: прил. к ж. — 2012. — №6. — 850 с.

10. Хизбуллин Ф.Ф. Диоксины в жизненном цикле хлорорганических химических продуктов. — Уфа: Реактив, 2005. — 180 с.

11. Ягода А.В., Локтев Н.А. Клиническая цитохимия. — Ставрополь: СтГМА, 2005. — 485 с.

12. Troudi A., Soudani N., Mahjoubi S.A. et al. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid effects on nephrotoxicity in rats during late pregnancy and early postnatal periods // Ecotoxicol. Environ. Saf. — 2011. — Vol. 74, N 8. — P. 2316–2323.

13. Schreinemachers D.M. Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: a cross-sectional study of NHANES III data, 1988–1994 // Environm. Health. — 2010. — Vol. 9. — P. 11.

14. Soloneski S., González N.V., Reigosa M.A. et al. Herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)-induced cytogenetic damage in human lymphocytes *in vitro* in presence of erythrocytes // Cell Biol. Int. — 2007. — Vol. 31. — P. 1316–1322.

УДК 612.084: 613.2: 615.9: 615.099.08: 616.36-002.4-003.826

Н002

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАКТИВИНА И ТОКОФЕРОЛА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АМИННОЙ СОЛИ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Зайтуна Алексеевна Ахметченко¹, Наталья Альбертовна Муфазалова²,
Ляйсан Фагимовна Муфазалова^{2*}, Анна Дмитриевна Ремезова², Альбина Яхиевна Мухаметзянова²

¹Башкирский государственный университет, г. Уфа,
²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Реферат

Цель. Изучить эффективность индивидуального и сочетанного применения тимуса экстракта (тактивина) и витамина Е (токоферола) для коррекции гепатотоксических эффектов аминной соли 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты.

Адрес для переписки: lya-mufazalova@ya.ru

Методы. Эксперименты выполнены на 75 белых неинбредных половозрелых крысах с массой тела 200–220 г. Животные были разделены на пять групп (по 15 животных в группе): контроль; соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты; соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты + тактивин; соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты + токоферол; соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты + тактивин + токоферол. Аминную соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты вводили внутривентрикулярно в дозе 42 мг/кг в течение 28 дней. Токоферол (50 мг/кг) и тактивин (0,25 мг/кг) вводили ежедневно с 1-го по 6-й дни после окончания введения токсиканта. Определяли уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего и прямого билирубина. Морфологическое состояние печени оценивали путём микроскопии срезов ткани печени, окрашенных гематоксилином и эозином, а также выполняли электронно-микроскопическое исследование. Результаты регистрировали на 7-е сутки от окончания введения токсиканта.

Результаты. Воздействие аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты приводило к повышению уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего и прямого билирубина. Морфологически отмечены гемодинамические нарушения, уменьшение количества митозов, увеличение некротизированных гепатоцитов, замещение их грубоволокнистой тканью. Применение тактивина уменьшало выраженность морфологических нарушений, также снижало, но не нормализовало показатели аминотрансфераз и билирубина. Использование токоферола нормализовало уровень трансаминаз, билирубина, морфологически усиливались процессы регенерации и митотической активности гепатоцитов. Сочетанное применение тактивина и токоферола устраняло повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, нормализовало содержание билирубина. Морфологические данные свидетельствовали об активации регенераторных и белковосинтетических процессов в гепатоцитах.

Вывод. Тактивин и токоферол корректируют гепатотоксическое действие аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, наибольшая эффективность выявлена при сочетанном применении данных препаратов.

Ключевые слова: аминная соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, тактивин, токоферол, печень.

EFFICIENCY OF TACTIVIN AND TOCOPHEROL FOR 2,4-DICHLOROPHOXYACETIC ACID AMINE SALT HEPATOTOXICITY CORRECTION Z.A. Akhmetchenko¹, N.A. Mufazalova², L.F. Mufazalova², A.D. Remezova², A.Ya. Mukhametzyanova². ¹Bashkir State University, Ufa, Russia, ²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. **Aim.** To study the efficiency of individual and combined use of thymus extract (tactivin) and vitamin E (tocopherol) for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid amine salt hepatotoxicity correction. **Methods.** Experiments were carried out on 75 white non-inbred mature rats. Animals were distributed to 5 groups 15 animals each: controls, receiving 2,4-dichlorophenoxyacetic acid amine salt, receiving 2,4-dichlorophenoxyacetic acid amine salt and tactivin, receiving 2,4-dichlorophenoxyacetic acid amine salt and tocopherol, receiving 2,4-dichlorophenoxyacetic acid amine salt and both tactivin and tocopherol. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid amine salt (42 mg/kg) was introduced into the stomach during 28 days. Tocopherol (50 mg/kg) and Tactivin (0,25 mg/kg) were injected from day 1 to day 6 after the discontinuation of toxin administration. Serum levels of alanine aminotransferase, aspartate transaminase, total and direct bilirubin were examined. The liver morphological state was assessed by microscopy of the liver tissue slices stained with hematoxylin and eosin, electron microscopy was also performed. The results were registered on the 7th day after the toxin discontinuation. **Results.** 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid amine salt led to alanine aminotransferase, aspartate transaminase, total and direct bilirubin levels increase. Hemodynamic alterations, reduced number of mitoses, increased number of necrotic hepatocytes, fiber tissue scarring were observed morphologically. The use of tactivin reduced the severity of morphological changes, and decreased, but did not normalized the level of transaminases and bilirubin. The use of tocopherol normalized the level of transaminases, bilirubin, there were morphological signs of the regeneration processes and hepatocyte mitotic activity intensification. The combined use of tactivin and tocopherol normalized alanine aminotransferase, aspartate transaminase bilirubin levels. Morphologically, signs of regenerative processes and protein synthesis activation were observed in hepatocytes. **Conclusion.** Tocopherol and Tactivin effectively compensate the hepatotoxic effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid amine salt, the best result was obtained when both of the drugs used in combination. **Keywords:** 2,4-dichlorophenoxyacetic acid amine salt, tactivin, tocopherol, liver.

Одна из актуальных медико-биологических проблем современности — поиск путей коррекции повреждающего действия экотоксикантов на организм человека. Среди этих соединений наибольшее внимание привлекают стойкие органические загрязнители, к числу которых относятся и аминная соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-ДА) — эффективный и широко используемый в сельском хозяйстве гербицид [13]. Эти соединения обладают выраженными кумулятивными свойствами, значительной токсичностью, а отдалённые последствия воздействия даже малых доз связаны с гонадотропным, эмбрио-, иммуно- и гепатотоксическим действиями [2]. Среди механизмов повреждающего действия стойких органических загрязнителей ведущее место занимает активация свободнорадикального окисления липидов биологических мембран, что неизбежно приводит к развитию синдрома перекисидации [2, 8]. Особую важность представ-

ляет изучение токсического влияния стойких органических загрязнителей на гепатобилиарную систему, а также разработка методов коррекции последствий их воздействия.

Ранее нами были уточнены механизмы повреждающего воздействия гербицида 2,4-ДА на иммунную систему [3, 6, 7]. Учитывая механизмы токсического действия 2,4-ДА, для коррекции могут быть использованы препараты, сочетано обладающие иммуномодулирующим, гепатопротективным и антиоксидантным действиями. В связи с этим в качестве средств корректирующей терапии нами выбран иммуномодулятор тимуса экстракт (тактивин) [9, 12, 14] и витамин Е (токоферол), характеризующийся антиоксидантным, иммуномодулирующим, мембраностабилизирующим и гепатопротективными действиями [4, 11, 15, 16].

Целью исследования было изучение эффективности индивидуального и сочетанного при-

менения тактивина и токоферол для коррекции гепатотоксических эффектов гербицида 2,4-ДА.

Протоколы экспериментов и условия содержания животных были составлены в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказом МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Эксперименты выполнены на 75 белых неинбредных половозрелых крысах с массой тела 200–220 г. Животные были разделены на пять групп (по 15 животных в каждой): контроль; 2,4-ДА; 2,4-ДА + тактивин; 2,4-ДА + токоферол; 2,4-ДА + тактивин + токоферол. Гербицид 2,4-ДА вводили внутривенно в течение 28 дней в дозе 42 мг/кг, что соответствует суммарной полуживотной дозе 1200 мг/кг [10]. Токоферол (в дозе 50 мг/кг, внутривенно) и тактивин (в дозе 0,25 мг/кг, внутримышечно) вводили ежедневно с 1-го по 6-й дни, считая день окончания введения токсиканта нулевым днём [11, 12].

Для исследования активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и содержания билирубина использовали стандартные тест-наборы. Морфологическое состояние печени оценивали путём микроскопии срезов ткани печени, окрашенных гематоксили-

ном и эозином. Электронно-микроскопические исследования выполнены на электронном микроскопе JEM-100S. Результаты регистрировали на следующий день после окончания введения препаратов коррекции (7-е сутки).

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики [1], пакета программ Statistica 8.0. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальности распределения признака оценку значимости различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента, в противном случае вычисляли медиану и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений использован Q-критерий Дана. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05. Данные представлены в процентах по отношению к контролю.

Гепатотоксические эффекты 2,4-ДА проявились повышением содержания аминотрансфераз, нарушением процессов конъюгации билирубина и морфологическими изменениями. Так, на 7-е сутки отмечено повышение уровня АЛТ до 426,32% ($p < 0,00001$) и АСТ до 345,65% ($p < 0,00001$, рис. 1), что может свидетельствовать не только о повышении проницаемости мембран, но и об их

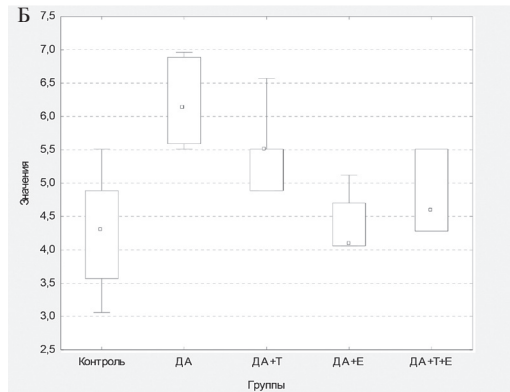
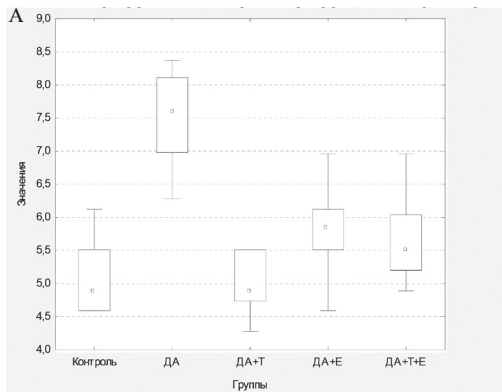


Рис. 1. Влияние аминной соли 2,4-дихлофеноксиксусной кислоты (ДА) и её комбинации с тактивин (Т) и витамином Е (Е) на содержание аминотрансфераз (А – аланинаминотрансфераза, Б – аспартатаминотрансфераза) в сыворотке крови экспериментальных животных.

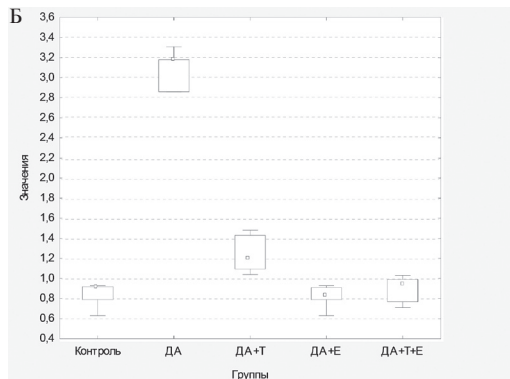
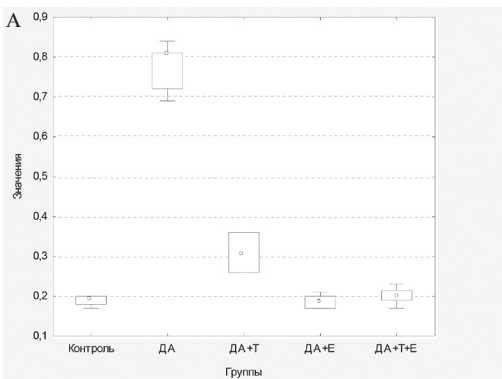


Рис. 2. Влияние аминной соли 2,4-дихлофеноксиксусной кислоты (ДА) и её комбинации с тактивин (Т) и витамином Е (Е) на содержание билирубина (А – общего, Б – прямого) в сыворотке крови экспериментальных животных.

деструкции. Также гербицид вызывал развитие гипербилирубинемии: концентрация общего и прямого билирубина увеличивалась соответственно до 155,21% ($p < 0,00001$) и 142,99% ($p < 0,00001$) (рис. 2).

При светооптических исследованиях выявлены отчётливые нарушения гемодинамики, дистрофические и некротические процессы в гепатоцитах с замещением их грубоволокнистой соединительной тканью. Наблюдали преимущественное повреждение «светлых» гепатоцитов, которым присуща дезинтоксикационная функция (рис. 3). При электронно-микроскопическом исследовании отмечены вакуолизация цитоплазмы, фрагментация гранулярной эндоплазматической сети, бесструктурные зоны, набухание митохондрий и уменьшение количества крист, что свидетельствует о снижении их функциональной активности (рис. 4).

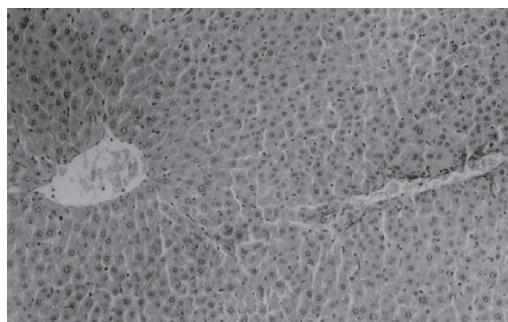


Рис. 3. Печень крысы при воздействии аминной соли 2,4-дихлорофеноксиксусной кислоты. Полнокровие центральных вен и синусоидных капилляров. Гиперемия сосудов портальных трактов. Сглаженность балочного рисунка. Нерезкая белковая дистрофия (мутное набухание) гепатоцитов. Гематоксилин и эозин, $\times 400$.

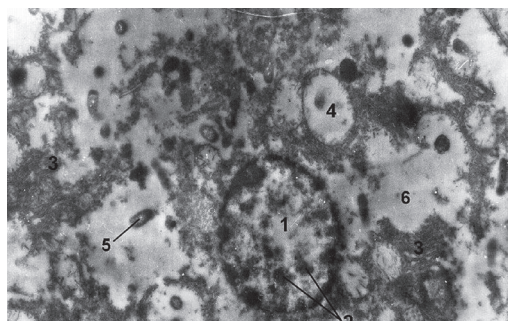


Рис. 4. Печень крысы при воздействии аминной соли 2,4-дихлорофеноксиксусной кислоты (электронная микрофотография, $\times 5000$); 1 – ядро гепатоцита; 2 – глыбки гетерохроматина; 3 – фрагментация гранулярной эндоплазматической сети; 4 – набухшие митохондрии; 5 – микроорганизмы; 6 – бесструктурные зоны.

Применение тактивина статистически значимо снижало, но не нормализовало активность АЛТ (до 160,53%, $p=0,0069$) и АСТ (до 129,35%, $p=0,0036$, см. рис. 1). Тактивин устранял индуцированную гербицидом гипербилирубинемию (100,0%, $p=1,00$), но не изменял содержание прямого билирубина (см. рис. 2).

На светооптическом уровне выявлено умень-

шение некротизированных клеток, увеличение количества клеток Купфера и двухъядерных гепатоцитов, что свидетельствует об усилении репаративных процессов. Отмечено увеличение количества митохондрий, рибосом и цистерн гранулярной эндоплазматической сети в гепатоцитах.

Известно, что функциональное состояние печени и системы иммунитета тесно взаимосвязано. Рядом авторов показано, что состояние мононуклеарных фагоцитов, а в последние годы — и нейтрофилов, оказывает значительное влияние на процессы репаративной регенерации печени [5, 6, 14]. В ранее проведённых нами исследованиях установлено выраженное корректирующее влияние тактивина и токоферола на повреждающее влияние гербицида, функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов (микробицидность, кислородозависимый метаболизм, поглотительная активность) [3, 7]. Также известно, что пептиды вилочковой железы (тимуса) оказывают наряду с иммуномодулирующим и гепатопротективное действие: усиливают регенерацию после частичной гепатэктомии [14]. Показаны уменьшение гепатотоксического действия циклофосфана тактивином [6], восстановление гипоплазии Т-зависимых зон пейеровых бляшек, повышение пролиферации, снижение степени деструктивных изменений клеток тактивином при хроническом токсическом гепатите [9], что можно связать с активацией макрофагов, которые служат регуляторами функций фибробластов [14]. Вероятно, указанные механизмы лежат в основе гепатопротективного эффекта тактивина.

Использование токоферола существенно ослабляло повреждающее действие гербицида: нормализовалось содержание трансаминаз и прямого билирубина (см. рис. 1, 2). Морфологически определялось уменьшение жировой дистрофии, количества некротизированных клеток и увеличение двухъядерных гепатоцитов. Отмечены сохранность клеточных и субклеточных мембран гепатоцитов, увеличение количества митохондрий, цистерн гранулярной эндоплазматической сети, агранулярного эндоплазматического ретикулула. При введении токоферола усиливались процессы регенерации и митотической активности гепатоцитов. Гепатопротективный эффект токоферола обусловлен, вероятно, его антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, способностью усиливать синтетические процессы, что согласуется с данными других авторов [4, 8, 16].

Сочетанное применение токоферола и тактивина оказывало большее нормализующее влияние на морфофункциональное состояние гепатобилиарной системы: отмечено устранение гиперферментемии и гипербилирубинемии (см. рис. 1, 2). Происходило увеличение числа митозов, уменьшение белковой и жировой дистрофии гепатоцитов (рис. 5). Ультраструктурный анализ выявил увеличение количества удлинённых митохондрий с многочисленными кристами, элементов гранулярной эндоплазматической сети, тесно вза-

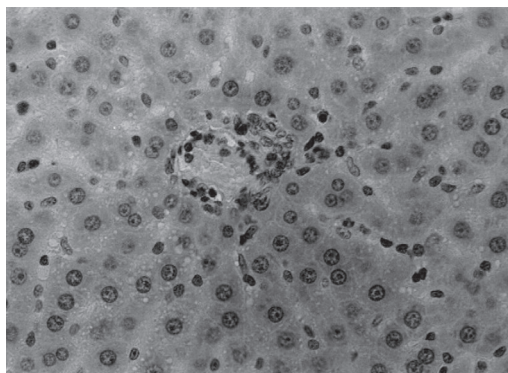


Рис. 5. Печень крысы при воздействии аминной соли 2,4-дихлофеноксикислоты и коррекции комбинацией «тактивин + витамин Е». Незначительная лимфоцитарная инфильтрация вблизи междольковой вены и междолькового желчного протока. Окраска гематоксилином и эозином.

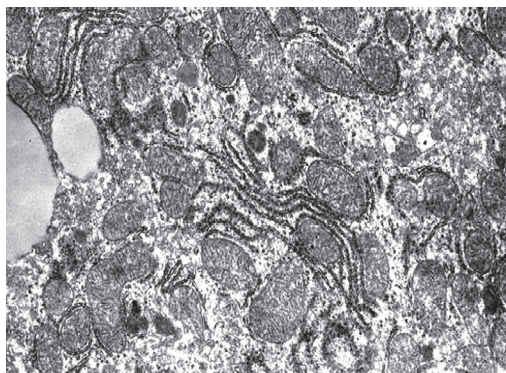


Рис. 6. Печень крысы при воздействии аминной соли 2,4-дихлофеноксикислоты и коррекции комбинацией «тактивин + витамин Е». Увеличение количества митохондрий, цистерн гранулярной эндоплазматической сети, двухъядерных гепатоцитов. Электронная микрофотография, $\times 6500$.

имеющих с митохондриями, что отражает активность окислительно-восстановительных процессов и свидетельствует об активации регенераторных и белковосинтетических процессов в гепатоцитах (рис. 6).

ВЫВОД

Углублены представления о повреждающем воздействии гербицида аминной соли 2,4-дихлофеноксикислоты на морфофункциональное состояние печени. Установлено корректирующее влияние тактивина и токоферола на гепатотоксическое действие аминной соли 2,4-дихлофеноксикислоты, наибольшая эффективность показана при сочетанном применении препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гареев Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации. — Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Розддрава», 2009. — 346 с.
2. Камилев Ф.Х. Патохимия токсического действия хлорорганических и ароматических соединений // Мед. вестн. Башкортостана. — 2007. — Т. 2, №6. — С. 76–80.
3. Камилев Ф.Х., Муфазалова Н.А., Ахметченко З.А. Влияние тактивина, витамина Е и их комбинации на функциональное состояние фагоцитов и монооксигеназную систему печени при воздействии хлорфеноксигербицидов // Мед. наука и образ. Урала. — 2007. — №5. — С. 19–22.
4. Катикова О.Ю., Ших Е.В. Особенности витаминного статуса у больных с заболеваниями печени различной этиологии. Возможности витаминотерапии // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2009. — Т. 19, №3. — С. 21–31.
5. Макарова О.П., Цырендоржиев Д.Д., Шкурин В.А. Перекисное окисление липидов в печени мышей при развитии гранулематозного воспаления после сочетан-

- ного инфицирования *C. albicans* и *M. tuberculosis* // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2008. — Т. 146, №11. — С. 503–506.
6. Муфазалова Н.А. Фармакологическая коррекция иммуно- и гепатотоксических эффектов ксенобиотиков. — Уфа: Иммунопрепарат, 2002. — 136 с.
7. Муфазалова Н.А., Ахметченко З.А., Камилев Ф.Х. и др. Эффективность применения тактивина, миелопида и токоферола для коррекции иммунотоксических эффектов гербицида 2,4-ДА // Башкир. экологич. вестн. — 2010. — №1. — С. 14–15.
8. Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Бакиров А.Б. Поражение печени химическими веществами (функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция). — Уфа: Гилем, 2007. — С. 45–65.
9. Отажоннова А.Н., Азизова Ф.Х., Тухтаев К.Р. Влияние тактивина на структурное состояние пейеровых бляшек в условиях хронического токсического гепатита // Врач-аспирант. — 2011. — Т. 45, №2. — С. 39–43.
10. Пестициды (справочник) / Под ред. В.И. Мартыненко, В.К. Промоненкова, С.С. Кукаленко и др. — М.: Агропромиздат, 1992. — С. 209–212.
11. Прошина Л.Г. Макрофаги подкожной соединительной ткани при введении α -токоферола и дегидратации // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1998. — №5. — С. 587–591.
12. Сибиряк С.В. Иммуностимуляторы и аутоиммунитет // Фармакол. и токсикол. — 1990. — №3. — С. 67–72.
13. Хизбуллин Ф.Ф. Диоксины в жизненном цикле хлорорганических химических продуктов. — Уфа: Реактив, 2005. — 180 с.
14. Юшков Б.Г., Данилова И.Г., Храмова Ю.С. Влияние иммуномодуляторов на регенерацию печени // Эксперим. и клин. фармакол. — 2006. — Т. 69, №1. — С. 53–55.
15. Meydani S.N., Han S.N., Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications // Immunol. Rev. — 2005. — Vol. 205. — P. 269–284.
16. Singh M., Sandhir R., Kiran R. Effects on antioxidant status of liver following atrazine exposure and its attenuation by vitamin E // Exp. Toxicol. Pathol. — 2011. — Vol. 63, №3. — P. 269–276.