

Chelazione chimica

I metalli sono parte integrante di molti componenti strutturali e funzionali nel corpo, e il ruolo critico di metalli in processi fisiologici e patologici è sempre stata di interesse per ricercatori.

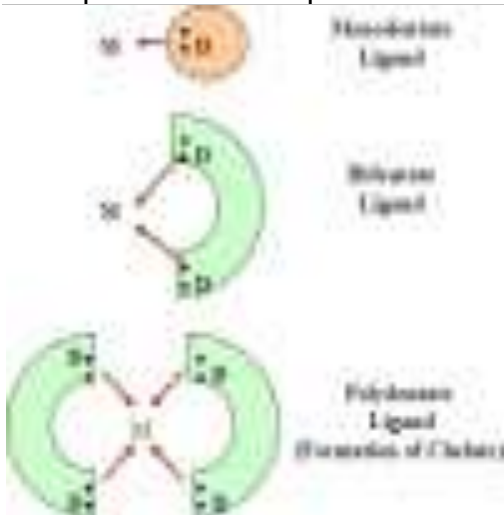
. L'uso di metalli per ripristinare la normale fisiologia sana del corpo mediante la somministrazione diretta di metalli essenziali, o da chelanti dei metalli in eccesso o tossici, o che li utilizzano come supporto per la somministrazione di farmaci mirati, o per etichettare le biomolecole per la diagnostica, sono tutte le tecniche che possono essere classificati sotto il titolo generale di metallo-farmacologia.

Tuttavia, nel presente riesame limiteremo la nostra discussione **alla terapia chelante**, che è un concetto importante e uno strumento per modificare le concentrazioni di metalli nel corpo. La Chelazione ha la sua origine nella parola greca chele che significa artiglio di un'aragosta, raffigurante così il concetto di attaccamento o la conservazione a forte presa. Il termine chelato è stato applicato per primo da Sir Gilbert T. Morgan e HDK Drew nel 1920. Essi suggerivano il termine per i gruppi pinza-simili che funzionano come due unità associate e fissabili a un atomo centrale in modo da produrre anelli eterociclici [[1](#)].

La Tossicità dei metalli può verificarsi a causa di un sovraccarico di metallo essenziale o esposizione a metalli pesanti provenienti da fonti diverse. La maggior parte **dei metalli sono in grado di formare legami covalenti con il carbonio**, con conseguente composti metallo-organici. Metalli e composti metallici possono interferire con le funzioni dei vari apparati come il sistema nervoso centrale (SNC), il sistema ematopoietico, fegato, reni, ecc.

Chelazione: Concetto e Chimica.

Gli Agenti chelanti sono composti organici o inorganici capaci di legarsi a ioni metallici per formare strutture ad anello complesso chiamato "chelati". Gli Agenti chelanti possiedono atomi che formano legami covalenti o due o uno covalente e una coordinata o due legami nel caso di chelati bidentati vincolanti. Principalmente atomi come S, N e O sotto forma di gruppi chimici come -SH, -SS, -NH₂, =NH, -OH, -OPO₃H, >C=O. Bidentate o ligandi multidentati formano strutture ad anello che includono lo ione metallico e gli atomi due ligando attaccato al metallo [2] ([Figura 1](#)). Molti donatori agiscono come ligandi bidentati. Anelli chelati a cinque membri sono particolarmente stabili e sono spesso formati da ligandi con Skeltons YCCY come Y-CH₂-CH₂-Y, Y-CO-CH₂-Y **ecc** dove Y è O, NR₂, O, S, NR, **ecc** Ci sono anche esempi di leganti chelati inorganici che formano l'anello a cinque membri con ioni metallici. Altri tipi di ligandi chelanti sono possibili, come EDTA⁴⁻, che è un ligando hexadentate. Nel caso più semplice un protone (H⁺) che può assorbire la coppia di elettroni di legame ligando-atomo (s) del chelante può essere coinvolta nella formazione del complesso coordinamento. Tuttavia, la carica positiva del protone rimane poiché non vi è alcuna perdita o il guadagno di elettroni nel processo.



[Figura 1.](#)

La formazione di complessi metallici con leganti mono, bi e polidentati. Questi ultimi possono anche essere conosciuta come la 'carica netta ionica' del complesso, che svolge un ruolo cruciale nel governo della sorte farmacocinetica e quindi sul comportamento tossicologico di tali complessi in vivo. In un ambiente biologico cationi metallici vale a dire. Na⁺, Mg⁺, Cu⁺, Cu²⁺ e Zn²⁺ e specialmente i metalli di transizione come Mn, Fe e Co possono essere coinvolti in tale formazione del complesso. Sebbene la stabilità di tali complessi varia, i fattori determinanti si basano sulle proprietà di entrambi chelante e il metallo chelato. La costante di stabilità del complesso può essere espressa quantitativamente in valori equazione di equilibrio, che dipendono dalla struttura atomica dei metalli chelati. Ad esempio, le costanti di stabilità per diversi metalli con EDTA sono sulla scala mostrato nella [Tabella 1](#), in cui un metallo con una maggiore k compete costanti per l'agente chelante con un metallo di valore minore stabilità e, in definitiva rimuove quest'ultimo.

Metal	Na	Li	Ba	Bi	Mg	Ca	Mn	Fe	Cu	Zn	Cd
K (log)	1.7	2.9	7.3	8.6	8.7	10.6	13.4	14.8	16.1	16.7	16.4

[Tabella 1.](#)

EDTA-metallo costanti di stabilità complessi.

Tuttavia, altre variabili, come il numero di anelli eterociclici formato e la concentrazione relativa anche svolgere un ruolo, ecco perché Ca^{2+} , che è prontamente disponibile nei fluidi corporei, si lega preferenzialmente con Na_2EDTA nonostante la costante stabilità maggiore di Pb. Inoltre, nonostante tutte le proprietà note desiderate in un chelante ideale la prevedibilità dell'esito è limitata. Una entità chimica che si qualifica come un chelante ideale in vitro potrebbe non risultare così in vivo, sia a causa di considerazioni di tossicità o per la presenza di sostanze endogene (emoglobina, citocromi, etc.) che possono anche chelato ioni metallici e quindi offrono la concorrenza.

Inoltre, il pH è anche un fattore importante che influenza la formazione e la stabilità del complesso. Maggior parte degli agenti chelanti sono instabili a pH basso, mentre a pH elevato metalli tendono a formare idrossidi insolubili che sono meno accessibili agli agenti chelanti. Questa caratteristica diventa significativo in condizioni patologiche che portano ad acidosi o alcalosi.

Ottimamente chelazione efficace può essere raggiunto grazie una combinazione delle proprietà di base di entrambi gli ioni metallici, agenti chelanti e il complesso metallico risultante. Un agente chelante che occuperà più delle posizioni di coordinamento di uno ione metallico generalmente (ma non sempre) invia un complesso di maggiore stabilità rispetto a quello altrimenti. Analogamente, mentre la carica ionica netta del chelante definisce l'assorbimento, la distribuzione e la capacità di raggiungere lo ione metallico per il legame; la carica ionica netta del complesso decide la sua eliminazione dal sito specifico e l'escrezione dal corpo. Pertanto, è importante che un chelante soddisfano criteri che consentono a: (1) il trasporto attraverso le barriere fisiologiche in compartimenti dove si concentra uno ione metallo tossico, (2) forma un complesso stabile con il metallo dopo la rimozione dalla chelante biologica, se richiesto al sito e (3) formano un complesso chelazione cui proprietà rendono non tossico e facilitare la sua escrezione, non solo dal sito di deposito, ma anche dal corpo [3].

Agenti chelanti comuni: Farmacologia e Tossicologia

Un chelante ideale dovrebbe avere elevata solubilità in acqua, resistenza alla biotrasformazione, la capacità di raggiungere i siti di deposito di metallo, conservano la capacità chelante al pH dei liquidi corporei e la proprietà di formare complessi metallici che sono meno tossico dello ione metallico libero (Figura 2).

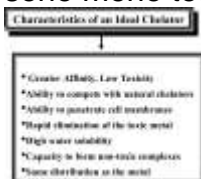


Figura 2.

Caratteristiche di un agente chelante ideale per una migliore chelazione di metalli pesanti. Durante la Seconda Guerra Mondiale, dimercaprolo (chiamato anche inglese Anti-Lewisite o BAL), un composto organico ditiolo, è stato sviluppato come un antidoto sperimentale contro il Lewisite gas velenoso a base di arsenico. Dopo la seconda guerra mondiale, l'avvelenamento da piombo di massa è stata osservata in gran numero di personale della marina, in seguito identificati come risultato del loro lavoro di riverniciatura scafi delle navi. Questo ha introdotto l'uso medico di EDTA come un agente chelante piombo. BAL ha dominato prescrizioni mediche per l'intossicazione da metalli in generale a causa della sua elevata efficacia per l'arsenico umana e l'avvelenamento da mercurio. Nel 1960, BAL è stato modificato in meso acido 2,3-dimercaptosuccinico (DMSA), un ditiolo correlato con molti meno effetti collaterali. Un altro ditiolo, sodio 2,3-dimercaptopropane 1-sulfonato (DMPS), è stato introdotto come agente chelante mercurio dai ricercatori nella ex Unione

Sovietica. La terapia di chelazione è stato storicamente utilizzato nel tentativo di ridurre il carico corporeo di metalli tossici in pazienti altamente sintomatici con elevati markers biologici [4 - 6]. Agenti chelanti possono influenzare la tossicità dei metalli mobilitando il metallo tossico principalmente nelle urine. Un agente chelante che forma un complesso stabile con un metallo tossico può schermare bersagli biologici da ione metallico, riducendo così la tossicità locale [7] (Figura 3). Desferrioxamina (DFOA), un chelante del ferro, copre completamente la superficie di Fe 3+ durante la formazione del complesso, impedendo reazioni dei radicali liberi ferro-catalizzata [8]. Tuttavia, a volte un chelante può esporre il metallo per l'ambiente biologico e quindi aumentare la tossicità del metallo (Figura 3). Etilendiammina-tetraacetico (EDTA) non è in grado di schermare la superficie del Fe 3+ ione, ma forma un (complesso di cesto) aperto complessa, aumentando così la capacità catalitica di Fe 3+ per generare stress ossidativo [9]. Strutture di vari agenti chelanti sono presentati in Figura 4 .

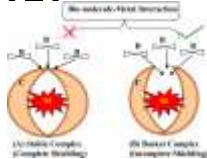


Figura 3.

Strutture di due diversi complessi di metalli con agenti chelanti. (A) complesso stabile prevenire interazione di metallo con biomolecole, (B) Complesso carrello migliorare interazione di metallo con biomolecole. **Simboli utilizzati:** B- biomolecole; C-chelante ...



Figura 4.

Strutture di vari agenti chelanti usati per trattare i casi di avvelenamento da metalli pesanti. Ligandi preferiti per gli ioni morbidi e borderline quali Pb 2+ , Hg 2+ , Cd 2+ e As 3+ sono tiolates e ammine. Di conseguenza, i siti di legame metallo-note nella maggior parte dei casi contengono Cys o di suoi residui. Molti di questi siti sono costituiti da brevi tratti di sequenze di aminoacidi che si sovrappongono tra peptidi confinanti con attività di legame che sono utilizzati per determinare provvisoriamente principali motivi vincolanti contigui. La maggior parte delle proteine e peptidi che funzionano in assorbimento, distribuzione, stoccaggio o disintossicazione di ioni essenziali e non essenziali metallici in possesso di uno o più siti di legame metallo. Il -Cys-XX-Cys- e -Cys-Cys- motivi di varie proteine sono ben noti per il loro legame proprietà del metallo pesante [10 , 11]. Da tempo è stato riconosciuto che composti sulfidrilici contenenti hanno la capacità di chelare i metalli. Il contenenti zolfo aminoacidi metionina e cisteina, N -acetylcysteine, un analogo acetilata della cisteina, la metionina metabolita S -adenosylmethionine, α-lipoico, e il tripeptide glutatione (GSH) contribuiscono alla chelazione e l'escrezione dei metalli dal corpo umano.

Il calcio disodico Etilendiammina tetraacetico (cana 2 EDTA)

Il calcio disodico etilendiammina tetraacetico (cana 2 EDTA) è l'agente chelante più comunemente usato. È un derivato dell'acido etilendiamminotetraacetico (EDTA); un acido poliamminopolicarbossilici sintetica e da 1950 è stato uno dei pilastri per il trattamento di avvelenamento da piombo infanzia [12]. Il farmaco è stato rivendicato utile nella malattia vascolare dal 1955. Si ritiene che la terapia di chelazione può alterare la morfologia della placca e del volume, o migliorare la funzione endoteliale, e suggeriscono che potrebbe

sostituire il bypass coronarico progetto di un intervento chirurgico [13]. Diverse teorie sono state proposte per sostenere quest'ultimo riguardanti principalmente chelazione di calcio. EDTA è detto di lavorare in condizioni vascolari o rimuovendo calcio presente nelle placche di grasso direttamente tramite effetto di chelazione o alternativamente, stimolando il rilascio di ormoni che a sua volta causa la rimozione di calcio o bassi livelli di colesterolo. Un'altra teoria suggerisce che la terapia con EDTA può ridurre il danno ossidativo stress e l'infiammazione delle pareti dei vasi sanguigni [14]. Sebbene un certo numero di prove condotte indicano l'utilità di Cana 2 EDTA nella malattia coronarica, gli elementi di prova in assenza del processo controllato non è così convincente. Alla luce di rapporti in cui i miglioramenti sintomatici sono stati paragonabili con gli effetti placebo e ai rischi associati alla terapia, ha dovuto affrontare le critiche [15]. L'American Heart Association ha dichiarato che "non ci sono stati adeguati, controllati, studi scientifici pubblicati con metodologia scientifica attualmente approvato a sostegno di questa terapia per la malattia coronarica. Utilizzando questa forma di trattamento non provata per la malattia coronarica può privare i pazienti dei benefici consolidati da molti altri utili metodi di trattamento di queste malattie "[13 , 16] per il programma per valutare le strategie terapeutiche alternative per raggiungere la salute cardiaca (PATCH) gli investigatori hanno concluso anche dopo un processo di controllo randomizzato con 84 pazienti che non ci sono prove a sostegno di un effetto benefico della terapia chelante con EDTA di calcio nei pazienti con cardiopatia ischemica, angina stabile e un treadmill test positivo per ischemia. Un altro sub-studio sotto PATCH respinge i vantaggi proposti di EDTA in combinazione con vitamine per migliorare la compromissione della vasodilatazione dell'arteria brachiale flusso-mediata endotelio-dipendente nei pazienti con malattia coronarica [17]. Ma gli studi clinici randomizzati di recente tutti sono stati sottodimensionato e il NCCAM e il National Heart, Lung, and Blood Institute ha lanciato la prova per valutare terapia di chelazione (TACT). Il tatto è il primo grande studio multicentrico per valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia chelante con EDTA per i pazienti con malattia coronarica. Questo, in doppio cieco, controllato con placebo ha iniziato a reclutare i partecipanti, che mira a 2.372 dimensione del campione, di età ≥ 50 anni con precedente infarto del miocardio per verificare se la terapia chelante con EDTA, vitamina terapia ad alto dosaggio, o entrambi sono efficaci nella prevenzione secondaria. Lo studio è iniziato nel 2003 e si prevedeva di completare in 5 anni [14]. Tuttavia gli studi sono in corso e risultati conclusivi non sono attesi prima del giugno 2012.

Cana 2 EDTA può essere utile per il trattamento di avvelenamento da metalli che hanno una maggiore affinità per l'agente chelante che fa Ca^{2+} . L'uso efficace di cana 2 EDTA nel trattamento di avvelenamento da piombo è dovuto, in parte, alla capacità di piombo per spostare calcio dal chelato. Inizialmente EDTA è stato introdotto come suo sale di sodio ($\text{L}'\text{NaEDTA}$) che, quando somministrati in vivo ha comportato l'escrezione urinaria di calcio porta ad ipocalcemia con il rischio di tetania dovuta alla formazione della sua complessa calcio. Per ovviare a questo pericolo, cana 2 EDTA è stato introdotto per il trattamento di avvelenamento da piombo. Il complesso Pb-EDTA ha un'elevata stabilità costante così Cana 2 EDTA è stato trovato per il piombo chelato dai fluidi corporei, espellendo PbNa_2EDTA Ca lasciando alle spalle.

Profilo farmacologico

Cana 2 EDTA è scarsamente assorbito nel tratto gastrointestinale (<5%), quindi può essere somministrato solo per via parenterale. La somministrazione endovenosa di questo farmaco si traduce in un buon assorbimento, ma è molto doloroso al sito di iniezione. Quindi iniezione endovenosa può essere somministrato sia diluendo in destrosio al 5% o soluzione salina (infusione endovenosa) [12]. Cana 2EDTA è distribuito

principalmente nei fluidi extracellulari, che limita la sua capacità di chelare i metalli dall'interno delle cellule. Quest'ultimo contribuisce anche ad uno dei suoi principali inconvenienti di redistribuzione piombo da altri tessuti al cervello. Segnalazione lo stesso, Flora et al. [18] raccomanda di evitare l'uso di Cana 2 EDTA per i test di mobilitazione di piombo nei bambini. È stato suggerito che Cana 2 EDTA quando somministrato in animali cronicamente esposti al piombo, mobilita il metallo depositato nel tessuto duro per la chelazione. Questo cavo circola quindi permette mobilitare per redistribuire nei tessuti molli come il cervello e il fegato per raggiungere l'equilibrio. Cana 2 EDTA non viene significativamente metabolizzato ed è escreto rapidamente mediante filtrazione glomerulare, completamente immodificato nelle urine, il 50% delle quali compare entro un'ora [2]. Il farmaco mostra una emivita di eliminazione di 1,4 a 3 ore in adulti ed è interamente escreto entro 24 ore.

I rischi associati con Cana 2 terapia EDTA sono sostanziali, compresi i guasti renali, aritmie, tetania, ipocalcemia, ipotensione, depressione del midollo osseo, tempo di sanguinamento prolungato, convulsioni, arresto respiratorio, ecc [16]. Anche se la nefrotossicità da Cana 2 EDTA è dose dipendente e reversibile dopo la sospensione della terapia è ancora superiore a somministrazione della dose massima giornaliera di 75 mg / kg può essere fatale. Tuttavia, ci sono anche rapporti che evidenziano l'efficacia di EDTA in malattie dell'arteria renale cronica [19 , 20]. Altri effetti collaterali possono includere stanchezza, mal di testa, febbre, congestione nasale, lacrimazione, lesioni mucocutanee, glicosuria, mialgia, epatotossicità, aumento della frequenza urinaria, ipotensione, alterazioni anomale del tracciato ECG e sintomi gastrointestinali [21]. Il trattamento prolungato con Cana 2 risultati EDTA in esaurimento di metallo essenziale, in particolare Zn, Cu e Mn [22]. È stato riportato che la supplementazione di zinco durante e dopo la chelazione è anche utile [23]. Sebbene zinco deplezione da cana 2 terapia EDTA è rapidamente reversibile da supplementazione di zinco, si è considerato meccanismo chiave per effetti teratogeni del farmaco, specialmente quando somministrato tra 11 a 14 giorni a dosi paragonabili agli esseri umani. Ciò consente l'uso di EDTA come strumento di ricerca per studiare i meccanismi e ruolo zinco molecole dipendenti in periodi critici della gravidanza. CANA 2 EDTA ha il DL 50 del valore di 16,4 mmol / kg nel topo [12]. Il farmaco è controindicato in gravidanza, malattie renali attivi o anuria, epatite, e ipersensibilità al edentate prodotti [21].

Calcio trisodico DTPA

Calcio o zinco trisodico diethylenetriaminepentaacetate (Cana 3 DTPA o ZnNa 3 DTPA rispettivamente) sono state usate contro di plutonio e altri elementi transuranici come californio, americio e curio [24]. Il farmaco è efficace contro il cobalto e zinco avvelenamento in modelli sperimentali [25 , 26]. La sua efficacia contro l'avvelenamento acuto cadmio è promettente, tuttavia, è meno efficace come confrontare carbodithioates [27 , 28].

Profilo farmacologico

Come caña 2 EDTA, CANA 3 DTPA / Zana 3 DTPA è scarsamente assorbita nel tratto gastrointestinale, e quindi sono somministrati per via parenterale e sono distribuiti extracellulare. Essi possono essere somministrati per via endovenosa o intramuscolare o per inalazione attraverso un nebulizzatore [24 , 29], in cui i primi sono dolorose. Cana 3 DTPA mostra un inconveniente previsto di deplezione Zn dal sistema che può essere superata mediante integrazione o sale di zinco del farmaco. Nonostante questo inconveniente, anche se Cana 3 DTPA è ancora preferibile rispetto alla forma Zn a causa della sua maggiore efficacia, non è consigliabile per la terapia prolungata. Anche se caña 3 DTPA è ben tollerato, alcuni effetti negativi si possono osservare, tra cui nausea,

vomito, diarrea, brividi, febbre e crampi muscolari durante le prime 24 ore [29]. CANA 3 DTPA è teratogeno come Cana 2 EDTA per il suo effetto deplezione Zn e Mn che è confermato dagli effetti teratogeni della ZnNa 3 DTPA ad una dose 16 volte inferiore a Cana 3 DTPA. Così, anche se il farmaco è controindicato durante la gravidanza ZnNa 3 DTPA può essere somministrato con cautela se inevitabile. Altre controindicazioni sono la ricetta per i bambini, nei pazienti con insufficienza renale e depressione midollare.

D-penicillamina

d -Penicillamine (DPA; β - β -dimethylcysteine o 3 mercapto- d -valine) è un sulfhydryl che contiene aminoacidi e un prodotto di degradazione della penicillina. L'unico d viene utilizzato -isomero perché la lisomero provoca neurite ottica. DPA è utilizzato principalmente come agente chelante in tossicità dei metalli pesanti vale a dire. piombo, mercurio e avvelenamento di rame (malattia di Wilson) [30].

Profilo farmacologico

DPA è ben assorbita attraverso il tratto gastrointestinale e può essere somministrato per via orale o per via endovenosa. Si tratta di circa il 50% assorbito per via orale e segue principalmente la distribuzione extracellulare. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta tra 1 e 4 ore dopo la somministrazione orale. Una frazione minima di droga sotto-va metabolismo epatico di disolfuri, e la maggior parte del farmaco viene escreto immodificato nelle urine. Eliminazione emivita varia da 1 a più di 7 ore. Anche se sono state segnalate reazioni avverse basse, raramente possono verificarsi anemia aplastica alcuni tra quelli gravi, tra cui trombocitopenia e leucopenia (incidenza 5-15%), e. Il trattamento prolungato DPA può portare ad anoressia, nausea e vomito. L'attività ulcerogeno di DPA nei ratti, che può comportare la stimolazione di recettori istaminergici (H 1 e H 2) recettori, è stato segnalato [31]. Altri effetti tossici del DPA comprendono disturbi gastrointestinali (10-30%), le modifiche / perdita del gusto (5-30%), perdita di capelli (1-2%), e in parte proteinuria (5-20%) [32]. Effetti avversi gravi sono i fenomeni autoimmuni come il pemfigo, DPA-indotta lupus eritematoso, polimiosite / dermatomiosite, glomerulopatia membranosa e polmonite da ipersensibilità [32]. DPA è un teratogeno ben riconosciuto e lathyrogen che provoca scheletrico, cutaneo e alterazioni polmonari [31]. La controindicazione più importante è in pazienti allergici alla penicillina e in caso di insufficienza renale. La co-somministrazione di DPA a pazienti in terapia con oro, farmaci antimalarici o citotossici, fenil-butazone, o ossifenbutazone deve essere controindicato in quanto può portare a più gravi reazioni avverse.

Britannico Anti Lewisite (BAL)

2,3-Dimercaprol (BAL) è un agente chelante tradizionale sviluppato da biochimici britannici dell'Università di Oxford durante la seconda guerra mondiale [33]. BAL ha una spina dorsale a 3-carbonio con due sulfidrilici (-SH) gruppi e un gruppo idrossile. E 'stato usato in clinica dal 1949 in arsenico, cadmio e l'avvelenamento da mercurio. Si tratta di una, chiaro, liquido incolore oleoso, con un pungente, sgradevole odore tipico mercaptano. Si disintossica lewisite formando un complesso stabile membrato cinque con arsenico (Figura 5). Negli esseri umani e modelli sperimentali, l'efficacia antidoti di BAL ha dimostrato di essere più efficace se somministrato subito dopo l'esposizione. Oltre rapida mobilizzazione di arsenico e mercurio dal corpo, provoca un aumento significativo di deposizione cerebrale di arsenico e composti del mercurio [34 , 35].

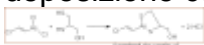


Figura 5.

Reazione chimica di lewisite con la British Anti Lewisite (BAL) per dare un complesso anello di 5-membered stabile.

Profilo farmacologico

A causa della sua natura oleosa, il farmaco non viene assorbito per via orale e la somministrazione di BAL richiede una profonda iniezione intra-muscolare che è estremamente doloroso e anallergici. È stato trovato per mobilitare e spostare il piombo al cervello, aumentando i suoi effetti neurotossici [36]. Sebbene il trattamento con dimercapolo aumenta l'escrezione di cadmio, vi è un concomitante aumento della concentrazione di cadmio renale, per cui il suo uso dovrebbe essere evitato nei casi di tossicità di cadmio. Il farmaco ha una breve emivita. Così, i principali svantaggi di BAL sono:

Basso indice terapeutico (piccolo margine di sicurezza)

Tendenza a ridistribuire l'arsenico al cervello e testicoli

Necessità di (doloroso) iniezione intramuscolare

Odore sgradevole (uova marce)

Altri effetti avversi comuni sono febbre, congiuntivite (infiammazione oculare), lacrimazione (lacrimazione), sensazione di costrizione (torace, arti, mandibola, addome), mal di testa, parestesie (sensazione di formicolio), tremore, nausea e dolore al sito di iniezione [37]. Più gravi complicazioni possono essere infezioni (ascessi) al sito di iniezione, danni al fegato, aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, e emolisi (distruzione dei globuli rossi) nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato (G6PD) [37].

Meso-2,3-dimercaptosuccinico acido (DMSA)

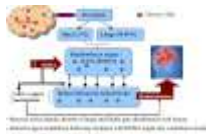
Un derivato chimico di dimercapolo che ha guadagnato sempre più attenzione, è meso l'acido 2,3-dimercaptosuccinico (DMSA). DMSA è un composto ditiole (contenente due sulfidrilici, o -SH, gruppi) e un analogo del dimercapolo (BAL). È stato 40 anni fa, quando i primi studi identificati DMSA come antidoto efficace per avvelenamento da metalli pesanti. Successivamente DMSA è stato studiato per più di venti anni di Repubblica Popolare di Cina, Giappone, Russia e prima che gli scienziati in Europa e negli Stati Uniti "scoperto" la sostanza e la sua potenziale utilità nella metà degli anni 1970 [38].

Profilo farmacologico

La natura idrofila di DMSA provoca notevole assorbimento nel tratto gastro intestinale così possibile via di somministrazione orale crea il suo vantaggio rispetto BAL. Il farmaco è il 95% di proteine plasmatiche, molto probabilmente a causa del legame su uno dei suoi gruppi sulfidrilici ad un residuo di cisteina in albumina, lasciando l'altro -SH disposizione metalli chelati [39]. DMSA ha una grande finestra terapeutica ed è il meno tossico tra i composti ditiole [40]. Nessuna perdita significativa di metalli essenziali come zinco, ferro, calcio e magnesio sono osservati. Tuttavia, il metabolismo del rame può essere modificata nel esseri umani dopo la somministrazione di DMSA [41]. Un inconveniente maggiore associata a DMSA è la sua distribuzione extracellulare, poiché è in grado di attraversare la membrana cellulare. Reazione avversa di DMSA comprende disturbi gastrointestinali, reazione cutanea, neutropenia lieve e degli enzimi epatici. La DL 50 valore del sale sodico di DMSA è circa 3% superiore a quella di DMPS [38], nei topi è: 2.4 iv, 3.8 per im, 4,4 per ip e 8,5 g / kg per via orale.

Numerosi studi sull'uomo e animali hanno dimostrato che la somministrazione DMSA aumenta l'escrezione urinaria di mercurio e riduce la concentrazione di mercurio nel sangue e nei tessuti [42 - 44]. La terapia di chelazione con DMSA deve essere iniziata subito dopo l'esposizione per evitare l'accumulo ed evitare la tossicità. Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato che né il DMSA né altri chelanti o mobilitare gli agenti sono stati in grado di migliorare l'onere cervello di mercurio [45 , 46]. Il trattamento con DMSA dopo esposizione a mercurio inorganico ha provocato un aumento elevazione del

mercurio in assoni motori presumibilmente a causa di redistribuzione di mercurio, che è stato mobilizzato da tessuti non neuronali (ad esempio, reni e fegato) ([Figura 6](#)) [[46](#)].



[Figura 6.](#)

Limitazioni DMSA nel trattamento di tossicità del mercurio.

3.6. Di sodio 2,3 Dimercaptopropane-I-Sulphonate (DMPS)

Di sodio 2,3-dimercaptopropane sulfonato (DMPS) è un altro analogo BAL. DMPS non è considerato come un farmaco adeguato contro la tossicità del piombo. Uno studio pilota di DMPS in piombo avvelenato i bambini di Gersl e co lavoratori indica meno efficienza di Cana 2 EDTA e DMSA [[47](#)]. DMPS, anche noto per la sua efficacia antidoti contro il mercurio, è stato anche segnalato per avere limitata efficacia per il trattamento di piombo e arsenico [[18](#) , [48](#)]. Il farmaco è registrato in Germania per il trattamento di intossicazione da mercurio, ma non è approvato negli Stati Uniti, quindi a meno che il permesso speciale è dato dalla US Food and Drug Administration, è illegale per i medici di utilizzarlo negli Stati Uniti, né è lecito per le farmacie al composto esso. Eppure, DMPS viene illegalmente utilizzato dai membri del settore di medicina alternativa per il trattamento di persone che presumibilmente affetti da intossicazione da mercurio, il più delle volte affermato di essere a causa di amalgama otturazioni dentali.

Profilo farmacologico

DMPS, essendo di natura idrofila, è distribuito principalmente nello spazio extracellulare, ma può entrare nelle cellule dai meccanismi di trasporto specifici. Così, DMPS è noto per essere distribuiti sia nel extracellulare ed in piccola parte in spazi intracellulari [[2](#)]. DMPS sembra essere bio-trasformati in esseri umani per aciclici e ciclici disolfuri. Il farmaco ei suoi metaboliti sono rapidamente eliminate dal corpo attraverso i reni. È importante notare che questo farmaco non redistribuire arsenico, piombo o mercurio inorganico al cervello [[49](#)]. Non ci sono più rilevanti effetti negativi seguenti DMPS amministrazione in esseri umani o animali sono stati riportati [[49](#)]. Le reazioni avverse durante il trattamento con DMPS comprendono disturbi gastrointestinali, reazioni cutanee, neutropenia lieve, e aumento degli enzimi epatici. Alcuni pazienti, in particolare quelli con sintomi di asma allergica, possano sviluppare ipersensibilità a DMPS [[50](#)]. Inoltre, la somministrazione orale di DMPS non ha influenza negativamente la tarda gestazione, il parto o l'allattamento nei topi maturi e lo sviluppo fetale e neonatale non sembrano essere influenzati negativamente.

Nuovo DMSA Analoghi

L'agente chelante DMSA noto è stato trovato per avere un minor numero di effetti collaterali con maggiore efficacia. La proprietà chelante di metalli pesanti DMSA è dovuto alla presenza di gruppi ditolo vicinali che possono anche agire come scavenger di radicali di ossigeno e quindi inibire la perossidazione lipidica, dando un vantaggio aggiunto di combattere metallo pesante stress ossidativo indotto. Tuttavia, le proprietà idrofile non consentono di attraversare la membrana cellulare. E 'stato recentemente osservato che esteri di DMSA possono essere antidoti più efficaci per la tossicità dei metalli pesanti. Un gran numero di esteri di DMSA sono stati sintetizzati punta a per ottenere effetti ottimali chelazione e di trasporto, rispetto al DMSA. Questi esteri sono principalmente mono e diesteri di DMSA che sono stati studiati sperimentalmente con lo scopo di migliorare l'assorbimento tissutale di agenti chelanti. Al fine di rendere i composti più lipofilo, la lunghezza della catena di carbonio del DMSA madre è stata aumentata di esterificazione controllata con il corrispondente alcool (metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile, pentile, isopentile e esil) ([Figura 7](#)).E 'stato anche riportato che questi mono e diesteri hanno una migliore potenziale nel mobilitare metalli pesanti dai tessuti in topi

[51]. Walker et al. [51] ha studiato gli effetti di sette diversi esteri monoalchilici di DMSA sulla mobilitazione del piombo nei topi e ha osservato che dopo una singola dose parenterale del chelante DMSA c'è stata una riduzione del 52% delle concentrazioni di piombo, mentre con i monoesteri la riduzione varia dal 54% al 75%. Nella maggior parte di questi rapporti pubblicati, è stato osservato che gli analoghi di DMSA erano in grado di attraversare le membrane biologiche ed erano più efficaci nel ridurre l'arsenico onere di intossicazione acuta e subcronica. Questi studi hanno anche suggerito che i monoesteri possono essere preferito diesteri DMSA a causa della loro maggiore efficacia contro l'intossicazione da arsenico e minore tossicità.



Figura 7.

Monoesteri di DMSA di nuova sintesi.

Monoisoamyl DMSA (MiADMSA)

Monoisoamyl DMSA è stato sintetizzato da esterificazione controllata di DMSA con alcool isoamilico. Esterificazione Controlled fatto MiADMSA, un gruppo C 5 ramificata catena alchilica monoestere di DMSA che era di natura lipofila rispetto al genitore DMSA. Studi di chelazione con MiADMSA trovato ad essere altamente efficace nel ridurre il carico di metalli pesanti da vari organi in metallo esposti animali pesanti [52 ,53].

Profilo farmacologico

MiADMSA è un potenziale candidato farmaco che è ancora nella sua fase di sviluppo, quindi, tutto il suo profilo farmacologico non è stata ancora stabilita. Tuttavia, gli studi fino ad oggi evidenziano l'efficacia e la sicurezza della nuova molecola in piombo e arsenico tossicità acuta e cronica negli animali da esperimento. I risultati suggeriscono che la somministrazione MiADMSA aumenta l'attività di ALAD, una tossicità specifica per biomarker di piombo in tutti i gruppi di età e un aumento dei livelli di GSH nel sangue nei giovani ratti. MiADMSA stato anche trovato per potenziare la sintesi di MT nel fegato e nei reni e livelli di GSH nel fegato e nel cervello, con una significativa riduzione dei livelli di GSSG nei tessuti. MiADMSA è capace di mobilitare cadmio intracellulare legato [54] ed è visto per fornire funzioni antiossidanti rimuovendo cadmio dal sito di reazioni di ossidazione deleteri. I gruppi sulfidrilici ridotti in questo composto possono anche partecipare a reazioni antiossidanti e propagazione eventualmente ritardo del danno ossidativo indotto da cadmio. Recentemente Flora e Mehta [55] hanno suggerito un'inversione di disfunzioni arsenico-indotta con il trattamento concomitante di MiADMSA in vitro e in vivo . Utilizzando la spettroscopia IR hanno suggerito che MiADMSA si lega ad arsenico per formare un addotto che impedisce l'arsenico di esercitare il suo effetto tossico in entrambi i modelli. Mehta e Flora, [56] hanno riportato per la prima volta il confronto del ruolo di redistribuzione metallo di diversi agenti chelanti (tre amminoacidi e quattro chelanti tiolo) su epatotossicità e lo stress ossidativo in chelante metallotioneina agente indotta nei ratti. L'interazione di MiADMSA e DMSA con metalli essenziali è lo stesso. MiADMSA è risultato sicuro in ratti adulti seguiti da ratti giovani e vecchi [57]. Il nostro gruppo ha riportato per la prima volta i dati tossicologici di MiADMSA, quando somministrato a ratti maschi e femmine attraverso la via orale e per via intraperitoneale (ip) (25, 50 e 100 mg / kg per tre settimane). La via di somministrazione orale è stato trovato meglio rispetto al ip route sulla base degli studi istopatologici dei tessuti del fegato e dei reni. MiADMSA stato visto essere leggermente più tossica in termini di perdita di rame e alcune variabili biochimico nel tessuto epatico nelle femmine rispetto ai ratti maschi [58 , 59]. Gli studi hanno concluso che la somministrazione di MiADMSA in ratti femmina si confonde con effetti collaterali e può richiedere cautela

durante il suo utilizzo. Nessun manifestarsi di eventi avversi (NOAEL) per la tossicità materna e dello sviluppo di MiADMSA erano 47,5 mg / kg e 95 mg / kg / die, rispettivamente, indicando che MiADMSA non avrebbe prodotto tossicità sullo sviluppo nei topi in assenza di tossicità per la madre [60]. Mehta et al. [61] hanno suggerito che MiADMSA avuto alcun effetto sulla durata della gestazione, lettiera-size, rapporto tra i sessi, la vitalità e l'allattamento. Taubeneck et al. [62] ha dimostrato che la tossicità per lo sviluppo di DMSA è mediata principalmente attraverso il metabolismo del rame disturbato e questo può anche essere vero per MiADMSA. È stato riferito che la tossicità di DMSA con DL 50 del 16 mmol / kg è di molto inferiore alla tossicità di MiADMSA con DL 50 del 3 mmol / kg, ma inferiore rispetto BAL (1,1 mmol / kg).

Monometilico DMSA (MmDMSA) e Monocyclohexyl DMSA (MchDMSA)

MmDMSA ha un gruppo metilico a catena lineare e ramificata, mentre MchDMSA ha una catena di carbonio ciclica. In questo modo, entrambi hanno migliori caratteristiche lipofile e possono penetrare nelle cellule più facilmente che extracellulare che agiscono come agente chelante DMSA. Entrambi questi agenti chelanti sono attivo per via orale. Jones et al. [54] a loro in vivo studio sui topi albini maschi esposti al cadmio per sette giorni, ha osservato che la somministrazione di MmDMSA e MchDMSA ha prodotto significative riduzioni dei livelli di intere corpo cadmio. Inoltre, è stata osservata nessuna redistribuzione di cadmio nel cervello. La in vivo valutazione di questi monoesteri derivati da alcoli superiori (C 3 -C 6 monoesteri) hanno dimostrato di avere una migliore efficacia rispetto ai monoesteri derivati da quelli inferiori (C 1 -C 2 monoesteri) [54]. La loro capacità di essere somministrato oralmente suggerisce che essi possono possedere notevoli vantaggi nel trattamento clinico di tossicità piombo tuttavia; ampi studi siano necessari per giungere ad una conclusione definitiva.

3.8. Deferoxamina (DFO)

Deferoxamina è un acido trihydroxamic, siderophore secreta da *Streptomyces pilosus*, un fungo. Questo agente chelante è noto per la sua forte affinità di legame per il ferro trivalente e meno affinità per altri metalli che lo rendono un agente chelante specifico per le malattie correlate di ferro come la talassemia major così come avvelenamento da alluminio associata a dialisi renale cronica.

Profilo farmacologico

L'assorbimento di deferoxamina nel tratto gastrointestinale è basso e quindi è principalmente somministrato mediante iniezione endovenosa o per infusione. E 'principalmente distribuito extracellulare e il legame con le proteine plasmatiche è basso (<10%). E 'complessi con il ferro e viene escreta rapidamente ferrioxamina, principalmente attraverso rene e un terzo nella bile attraverso volti. Pertanto, la sua efficacia è determinata anche da un'adeguata produzione di urina e può essere facilitata mediante dialisi in caso di malfunzionamento. Questo farmaco è generalmente ben tollerato con pochi casi in cui gli effetti collaterali includono la tossicità ophthalmic e uditivo, infezioni batteriche e fungine, alterazioni istologico del sangue, reazioni allergiche e la pelle oltre a pochi segnalati effetti negativi sulla polmoni, reni e sistema nervoso [63]. La dose totale endovenosa di deferoxamina non dovrebbe superare i 80 mg / kg / 24 ore. La via di somministrazione intramuscolare non è raccomandata negli stati di shock circolatorio.

Il deferiprone (L1)

Il deferiprone (L1, CP20, 1,2-dimetil-3-hydroxypyrid-4-one) è un chelante del ferro ed è considerato una valida alternativa alla deferoxamina nel sovraccarico di ferro trasfusional [64]. E 'relativamente meno costoso di deferoxamina. Studi clinici suggeriscono che la somministrazione combinata di deferoxamina e deferiprone per tre giorni a settimana è molto efficace nel ridurre il sovraccarico di ferro accompagnato dal miglioramento della funzione cardiaca nei pazienti talassemici trasfusione dipendenti. Si può osservare che la

deferroxamina è noto per l'inversione di disfunzione cardiaca, e deferiprone ha anche mostrato effetti cardio-protettivi. Questi possono essere attribuite alla riduzione del sovraccarico di ferro tuttavia, il meccanismo preciso non è chiaro. Inoltre, a causa della maggiore incidenza di agranulocytosis, il trattamento deve essere attentamente monitorata [65].

Profilo farmacologico

I principali vantaggi includono la somministrazione orale e rapido assorbimento attraverso il tratto gastrointestinale. L1 viene escreto principalmente per via renale ed ha un'emivita di 47-134 minuti. I dosaggi di 75-100 mg / kg di peso corporeo / giorno di L1 sono stati considerati efficaci per mantenere l'equilibrio di ferro stabile e di ridurre i livelli di ferritina sierica entro un anno di trattamento nei pazienti talassemici con sovraccarico di ferro. L1 è rapidamente assorbito principalmente dallo stomaco e raggiunge la circolazione rapidamente. Tuttavia, potrebbero essere la possibilità di interazione cibo-farmaci o altri fattori gastrici che ritarda la comparsa del farmaco nel sangue dopo somministrazione orale. L1 è principalmente metabolizzato come coniugati glucoronidi e escreto dalle urine. Ampie variazioni nel metabolismo e la clearance della L1 tra i pazienti è stato osservato, che dipendono principalmente sovraccarico di ferro e la disponibilità di ferro chelabile [66]. I principali effetti indesiderati riportati nel corso di una terapia con deferiprone sono artropatia, sintomi gastrointestinali, mal di testa, e la carenza di zinco moderata. Queste reazioni avverse sono di solito invertiti sulla riduzione della dose o la sospensione del farmaco. Fatta eccezione per gravi sintomi comuni in alcuni pazienti, la maggior parte dei soggetti negli studi clinici diversi sono stati in grado di continuare con la terapia L1 per un lungo periodo. La più grave, ma rara complicanza in seguito a somministrazione di deferiprone è l'agranulocitosi o neutropenia.

TETA

Tetraethylenetetraamine o trientina è un farmaco di scelta per intossicazione acuta di rame. Anche se al giorno d'oggi c'è meno uso di utensili in rame, nei tempi antichi l'uso di utensili in rame potrebbe portare a una prolungata esposizione al rame. Aumento dell'escrezione urinaria di rame è stata riportata dopo somministrazione di TETA [2].

Profilo farmacologico

Normalmente TETA viene somministrato per via orale, ma il suo assorbimento è relativamente scarsa, come indicato dalla come evidente dal recupero osservato nelle urine e Caracass dopo la somministrazione di una dose orale di C 14 -labeled TETA. Due metaboliti principali di TETA sono stati identificati, vale a dire , N 1 -acetyltriethylenetetramine (MAT) e N 1 , N 10 -diacetyltriethylenetetramine (DAT). Il primo gioca un ruolo significativo nel meccanismo molecolare con cui TETA estrae il rame dal sistema. Il 5-18% dei TETA che viene assorbito si dice che sia ampiamente metabolizzato, con la maggior parte viene escreta nelle urine come metabolita (s) [67 , 68]. Malattia di Wilson è caratterizzata da disturbo dell'omeostasi del rame che viene ereditato e porta ad aumento progressivo accumulo di rame e può anche essere fatale se non curata. Malattia di Wilson è stato originariamente trattato con DPA ma TETA era un chelante migliore e risultato essere potenzialmente privo di effetti collaterali come quelli di DPA. Il dosaggio raccomandato per il trattamento di pazienti con malattia di Wilson è 0,75-2 g / die. Il LD orale 50 per i ratti per TETA è di 2,5 g / kg di peso corporeo ed è molto vicino alla dose raccomandata per il trattamento del morbo di Wilson.

Acido nitrilotriacetico (NTA)

Acido nitrilotriacetico (NTA, C 6 H 9 NO 6), è un acido carbossilico poliaminoacido ed è anche usato come agente chelante che forma composti di coordinazione (chelati) con ioni metallici come Ca 2+ , Cu 2+ o Fe 3+. Gli usi di NTA sono molto simili a EDTA. Tuttavia, a differenza di EDTA, NTA è facilmente biodegradabile. NTA è disponibile in due forme, una

che è un derivato di sodio (Na₃NTA) e l'altro di ferro (FeNTA). Entrambe queste forme sono stati utilizzati come agenti chelanti [69].

NTA è stato usato dimostrato di possedere la capacità di mobilitare il nichel dal cervello, cuore, reni e fegato di nichel avvelenato ratti. In uno studio comparativo con leganti sei metallici, NTA è stato molto efficace in dialisi fuori di nickel dalle frazioni subcellulari di corpuscoli del fegato, del rene e del sangue nei ratti che sono stati esposti al solfato di nichel [70]. Oltre nichel mobilitazione, una singola dose di NTA è stato provato nella rimozione di manganese da vari organi e plasma nei ratti. I risultati di questi studi hanno indicato che NTA si lega rapidamente Mn e forma complessi stabili e diffusibili che provocano l'escrezione più veloce di Mn dai ratti [71]. Poiché NTA è considerata non mutagena in vitro [72] un meccanismo epigenetico si presume, sulla base del fatto che vi è sostenuta citotossicità di ioni zinco trasferimento al tratto urinario [72]. Vacuolate cellule dei tubuli prossimali rappresentano le prime lesioni [73], seguita da desquamazione, necrosi / apoptosi e la proliferazione [74 - 76]. Con l'applicazione cronica di un livello di dose elevato, queste alterazioni portano come un continuum di foci iperplastici, adenomi e adenocarcinomi [77]. Questa capacità di entrambi NTA di formare tumori non può essere esclusa. Gli studi tuttavia hanno indicato che la capacità di formazione di tumori sia NTA è altamente percorso e la dose dependent. Mentre FeNTA causa un sovraccarico di ferro e perossidazione lipidica nelle cellule ed è genotossico [78 , 79], Na₃ NTA si lega principalmente di zinco e calcio, esercitando in tal modo i suoi effetti tossici [72].

Limitazioni di corrente terapia chelante

La maggior parte degli agenti chelanti attualmente in uso hanno gravi effetti collaterali [80]. Dal momento che i possibili effetti collaterali e dei rischi connessi con chelanti utilizzati convenzionalmente è già stato messo in evidenza nei paragrafi precedenti, le limitazioni meccanicistiche sono indirizzati qui. Cana 2 EDTA è un agente chelante generale che complessi un'ampia varietà di ioni metallici ed è usato clinicamente nonostante i rischi associati. Cana 2 EDTA non può passare attraverso le membrane cellulari e quindi il suo uso è limitato nella rimozione di ioni metallici da loro complessi nel fluido extracellulare. Allo stesso modo succimer usato convenzionalmente, DMSA anche se è considerato più sicuro, condivide la limitazione della distribuzione extracellulare. Quest'ultimo rende il farmaco efficace nei casi di lento, a basso dosaggio, l'avvelenamento da metalli cronica (in particolare piombo e arsenico), poiché il metallo raggiunge i compartimenti cellulari dietro le barriere fisiologiche compresa la barriera emato-encefalica. Un esempio classico è stato dimostrato durante il processo clinico condotto in Bangladesh dove il DMSA è stata trovata inefficace nei pazienti cronicamente esposti ad arsenico [81]. Così, è di immediato interesse salute ambientale per identificare i limiti di agenti chelanti attualmente disponibili e sviluppare nuovi farmaci che sono più efficaci nei casi di esposizione termine basso, lungo da metallo tossico. Anche se il trattamento con DMSA e DMPS ha mostrato effetti avversi minori, perdita di metallo essenziale, in particolare di rame e zinco può essere considerato come uno dei gravi limiti notevoli. Specificità per il metallo di destinazione può essere un altro dominio che deve essere affrontato nel corso sviluppo di nuovi farmaci. D-penicillamina (DPA) presenta svantaggio del possibile rischio di provocare reazioni anafilattiche in pazienti allergici alla penicillina. Anche l'uso prolungato di DPA può indurre diverse lesioni cutanee, dermatomyosites, effetti negativi sulla collagene, secchezza, ecc abbiamo riassunto i benefici e gli svantaggi associati alla terapia chelante sono presentati nella Figura 8 .

Chelation	
Vantaggi	Svantaggi
1. Efficace per la rimozione di metalli pesanti dal corpo.	1. Possibili effetti collaterali gravi.
2. Utilizzato per il trattamento dell'avvelenamento da metalli.	2. Costo elevato della terapia.
3. Può migliorare i sintomi di alcune malattie croniche.	3. Rischio di perdita di minerali essenziali.

Figura 8.

Vantaggi e svantaggi della terapia chelante.

Un esame retrospettivo di vari antidoti rivela che non vi è unanimità globale di opinione per quanto riguarda l'efficacia di un particolare regime di trattamento. Ciò è dovuto principalmente alle differenti condizioni sperimentali, protocolli di prova e le specie di animali impiegati nella valutazione vari antidoti. L'adozione di un particolare trattamento in un paese è dettata da vari fattori, tra cui le autorità di regolamentazione e le legislazioni. Inoltre, la tossicità di un particolare regime di trattamento è trascurato in un paese in particolare dove, come in altri paesi è il motivo del rifiuto. Il successo di qualsiasi trattamento si basa sul fatto che: (i) è ad azione rapida, (ii) ha vita lunga mezzo e mensola, (iii) ha effetti collaterali minimi e (iv) ha facilità di applicazione.

La ragione di cercare nuovi antidoti sono che: (i) non vi è pre-trattamento efficace e sicuro disponibili che potrebbero essere istituito come misura preventiva contro la possibile esposizione di arsenico, (ii) i trattamenti raccomandati hanno notevoli limitazioni come effetti collaterali o sono controindicato per i diversi casi di avvelenamento da metalli pesanti, (iii) la maggior parte dei trattamenti disponibili Devono essere forniti per via endovenosa da un medico e in nessun caso la vittima può ricorrere agli aiuti di sé, (iv) non esiste un trattamento per via orale sicuro ed efficace a disposizione e (v) non esiste un antidoto ad azione rapida disponibili che potrebbero rimuovere immediatamente metalli tossici dal sangue e dei tessuti molli. E 'quindi evidente dall'alto che la maggior parte dei chelanti convenzionali sono compromessi con molti effetti collaterali e svantaggi e non esiste un trattamento sicuro ed efficace disponibile per avvelenamento da metalli pesanti.

Le strategie più recenti: terapia di combinazione

Una nuova tendenza nella terapia di chelazione è quello di usare due chelanti strutturalmente differenti (Tabella 2). Il concetto di terapia di combinazione consiste nel fatto che due farmaco prescritto agirà attraverso diversi meccanismi d'azione, con conseguente ulteriore effetto, o, talvolta, può supportare la modalità di azione che porta al sinergismo dell'altro. L'idea di utilizzare il trattamento combinato si basa sul presupposto che vari agenti chelanti sono suscettibili di mobilizzare metalli tossici da diversi compartimenti e quindi risultati migliori si poteva aspettare [18 , 82]. La terapia di combinazione è un approccio per garantire una maggiore mobilizzazione del metallo dal corpo, riduzione della dose di potenziali chelanti tossici e non redistribuzione dei metalli tossici da un organo all'altro dopo esposizione cronica metallo [18 , 83 - 85]. Il principale meccanismo dietro somministrazione di due strutturalmente diversi agenti chelanti è illustrato nella Figura 9 . Flora et al. [18] osservato che la somministrazione combinata di DMSA e cana 2 EDTA contro piombo avvelenamento da piombo cronica ad una eliminazione più pronunciata di piombo e recuperi migliori in modificato piombo variabili biochimiche sensibili oltre redistribuzione di piombo per qualsiasi altro organo, è stato notato. La co-somministrazione di DMSA e MiADMSA a dose più bassa (0,15 mmol / kg) è stato più efficace non solo nel ridurre l'arsenico stress ossidativo indotto, ma anche in che riducono l'arsenico dal sangue e dei tessuti molli rispetto ad altri trattamenti [86].

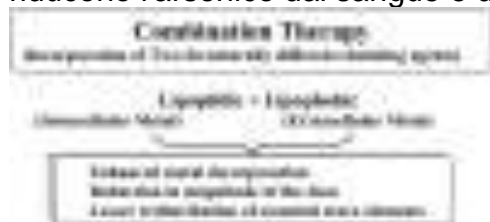


Figura 9.

Effetti benefici della terapia di combinazione.

Therapeutic Strategy	Examples	Refs.	Benefits
Development of newer chelating agents	MiADMSA MiADMSA MiADMSA	[80]	- Better therapeutic efficacy - Access to intracellular bound metals - Lower adverse drug reactions - Better specificity - Better

Tabella 2.

Strategie terapeutiche per affrontare le limitazioni in terapia chelante convenzionale.

Trattamento di animali da esperimento con MiADMSA con DMSA, siamo riusciti a garantire non solo l'eliminazione di arsenico maggiore, ma anche ridurre al minimo molti gravi effetti collaterali, che porta ad una migliore efficacia terapeutica dei chelanti [87]. Dal momento che MiADMSA è lipofila può chelato intracellulare metallo tossico e renderlo accessibile a extracellulare disponibile DMSA che possono poi facilitare una rapida escrezione dei metalli dal corpo. DMSA e MiADMSA oltre ad agire come chelante metallo potrebbe anche agire come un antiossidante [88]. I gruppi presenti in tali chelanti sulfidrilici possono interagire con l'ossigeno radicale libero o prodotto della perossidazione lipidica come idroperossidi lipidici e aldeidi prodotte da metalli pesanti riducendo così lo stress ossidativo.

Inoltre, la somministrazione concomitante di DMSA e MiADMSA in arsenico esposti animali cronicamente è stato anche in grado di proteggere contro i danni al DNA epatico. Questa osservazione rafforza notevolmente la possibilità che la co-somministrazione di due agenti chelanti offre non solo una migliore efficacia in termini di recupero da arsenico stress ossidativo indotto, ma anche aiuta a ridurre la dose di un chelante potenzialmente tossici, riducendo al minimo i possibili effetti collaterali [87]. Una dose ridotta di agente chelante è stato trovato per essere utile contro la tossicità del piombo, con un'efficacia ottimale nelle variabili biochimiche alterate e carico corporeo di piombo [87]. Recentemente è stato riportato che la somministrazione combinata di tiolo chelante (MiADMSA) e Cana 2 EDTA è utile contro la tossicità del piombo cronica in termini di alterare i neurotrasmettitori di livello, i cambiamenti neurocomportamentali e marcatori di apoptosi [83]. E 'stato anche utile nel ridurre l'onere principale del corpo e la morte delle cellule neuronali [83]. La somministrazione combinata di DMSA e MiADMSA ha trovato per essere molto efficace, non solo della riduzione degli oneri di piombo, ma anche fornire migliori recuperi clinici in particolare nel cervello rispetto alla monoterapia [89]. Pertanto, la somministrazione combinata di DMSA e MiADMSA è consigliato per ottenere effetti ottimali di terapia chelante. Figura 10 descrive gli effetti dell'esposizione metallo acuta e cronica e varie misure preventive e terapeutiche contro di essa.



Figura 10.

Acute e croniche sintomi di esposizione di tossicità dei metalli e le possibili misure preventive e terapeutiche contro di loro.

Stress Ossidativo in metallo tossicità e il ruolo di antiossidanti

L'arsenico è uno dei metalli più studiati che inducono la generazione di ROS e risultati dello stress ossidativo. I risultati sperimentali mostrano che superossido ione radicale e H_2O_2 sono prodotte dopo esposizione a arsenito in vari sistemi cellulari [48 , 86 , 90]. Shi et al. [91] ha dimostrato che l'arsenico genera radicali liberi che porta a danno cellulare e la morte attraverso l'attivazione di vie di segnalazione ossidativi sensibili. ROS giocano un ruolo significativo nel modificare il regolamento di trasduzione del segnale e fattore di trascrizione. Numerosi rapporti hanno indicato che l'arsenico colpisce fattori di trascrizione o di attivazione o disattivazione di varie cascate di trasduzione del segnale [92 , 93] L'arsenico è noto non solo per la produzione di ROS, ma anche, l'ossido di azoto ($NO \cdot$) i radicali perossilici dimetilarsinico $(CH_3)_2AsOO \cdot$ e anche la dimetilarsinico radicale $(CH_3)_2AsO \cdot$ [94 , 95]. Lesioni del DNA ossidativo indotto da arsenico sono state osservate sia in vivo [96] e in vitro [97 , 98] studi. In uno studio di Schiller et al. [99] è stato dimostrato che l'arsenito può inibire piruvato deidrogenasi (PDH) dell'attività mediante legame di tioli vicinali sia l'enzima puro ed estratto tissutale. Il meccanismo di tossicità arsenito stato riferito causa dei loro effetti sulla generazione del radicale idrossile [100].

Il cadmio, a differenza di altri metalli pesanti non è in grado di generare radicali liberi per sé, tuttavia, i rapporti hanno indicato radicale superossido, idrossile radicali di ossido di azoto e radicali potrebbero essere generati indirettamente [101]. Watanabe et al. [102] ha mostrato generazione di perossido di idrogeno non radicale che di per sé è diventata una significativa fonte di radicali liberi mediante la chimica Fenton. Cadmio potrebbe sostituire ferro e rame da un certo numero di proteine citoplasmatiche e di membrana come ferritina, che a sua volta rilasciare e aumentare la concentrazione di ferro o rame ioni non legati. Questi ioni liberi di partecipare nel causare stress ossidativo tramite le reazioni Fenton [103 - 105]. Intossicazione acuta degli animali con cadmio ha dimostrato un aumento dell'attività di enzimi di difesa antiossidanti come il rame-zinco contenenti superossido dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi, glutatione reduttasi e la glutatione S-transferase [106].

Sebbene vari meccanismi sono stati proposti per gli effetti tossici di Hg, nessun meccanismo spiega tutti i risultati patologici. La reattività chimica del metallo suggerisce che lo stress ossidativo possa essere coinvolta nella tossicità indotta Hg. GSH, l'antiossidante intracellulare primaria, ha dimostrato di essere impoverito e di avere la funzione alterata della tossicità Hg [107].

Lo stress ossidativo può essere considerato come uno dei meccanismi che contribuisce privilegiata a tossicità dei metalli e, quindi, fornire un forte razionale per l'inclusione di antiossidanti durante la terapia chelante (Tabella 2). L'integrazione di antiossidanti con agenti chelanti è stato trovato utile per aumentare la mobilitazione piombo e fornire il recupero di variabili biochimiche alterati [108 , 109]. Terapie combinatorie con **antiossidanti come N -acetylcysteine (NAC) [53], l'acido lipoico (LA) [109], la melatonina [53], e gossypin [110]** hanno dimostrato molto promettente per migliorare recuperi clinici in modelli animali. Da solo o in combinazione con captopril MiADMSA è risultata significativamente efficace per invertire piombo-indotta apoptosi [111]. Abbiamo notato un effetto significativo di taurina in deplezione di sangue, fegato, rene e piombo cervello e livelli di arsenico, rispettivamente, quando co-somministrato con DMSA o MiADMSA [112 , 113]. Questo suggerisce che la capacità antiossidante di taurina diventa più efficace quando viene somministrato insieme con i chelanti tiolici o taurina potrebbe favorire l'ingresso di chelante ai siti intracellulari riducendo così la concentrazione di arsenico. NAC è noto per avere proprietà di metallo chelanti ed è stato usato in diverse condizioni cliniche [114]. Gruppi tiolici presenti in NAC atto per ridurre i radicali liberi e forniscono sito chelante per i metalli. La somministrazione combinata di NAC e succimer

dopo l'esposizione all'arsenico ha portato a un fatturato significativo nelle variabili indicative di stress e la rimozione di metalli tossici (arsenico) ossidativo dagli organi molli [115]. Pande et al. [116] ha suggerito che NAC può essere utilizzato sia come prevenzione così come agente terapeutico con MiADMSA / DMSA nella prevenzione o il trattamento di intossicazione da piombo nei ratti. **La co-somministrazione di vitamina C e MiADMSA nel ridurre fegato e reni arsenico onere sostiene l'opinione che la vitamina C agisce come agente disintossicante formando un poco ionizzato ma solubile complesso [108]**. Recentemente abbiamo anche riportato che l'interazione di non-metallo (fluoro) con metalloide (arsenico) anche portare ad alcuni effetti antagonisti [117]. L'acido lipoico potrebbe anche avere la capacità di interferire con l'assorbimento di arsenico. Ruolo benefico di Los Angeles contro il piombo [109] e GaAs [118] la tossicità in termini di piombo e l'arsenico forma chelazione del sangue e dei tessuti molli sono anche stati riportati. Recentemente, l'importanza clinica dei farmaci a base di erbe ha ricevuto notevole attenzione (Tabella 2). Il trattamento combinato con il chelante tiolo e l'antiossidante naturale C Entella asiatica ha dimostrato di essere utile nel recupero da stress ossidativo piombo-indotto, compreso il livello di ammine biogene e carico di piombo corpo rispetto alla monoterapia [119].

La somministrazione di C. asiatica durante chelazione disponibile effetti più pronunciati, in particolare nel recupero dei parametri di stress ossidativo, suggerendo che con la rimozione del piombo dal tessuto bersaglio, questo antiossidante fornisce inversione efficace nei parametri modificati indicativi di stress ossidativo. Numerosi studi sono stati riportati in cui un co-somministrazione di un nutrienti alimentari, come ad esempio una vitamina, **tiamina [120], un metallo essenziale vale a dire. zinco [121 , 122] o di un aminoacido metionina come [123] con un vantaggio agente chelante per molti effetti benefici**, come fornire migliori recuperi clinici, nonché la mobilitazione di metalli pesanti. Integrazione di metalli in tracce è stato trovato per essere più efficace se somministrato durante il corso della terapia chelante rispetto agli agenti chelanti soli [23, 124]. Ferro, in vitro , è un buon chelante di arsenico [125]. Supplementazione simultanea di zinco è stato trovato per invertire efficacemente l'inibizione del piombo di zinco sensibile enzima dipendente alad in ratti maschi Wistar [126 , 127]. Quando lo zinco è stato somministrato prima arsenico, c'è stata una riduzione della concentrazione di arsenico in diverse parti dell'organismo di topi adulti, contribuendo ad una diminuzione della tossicità dal metallo [128]. Si è inoltre ben noto che la biosintesi di metallotioneina può essere influenzata da zinco. Il ruolo della supplementazione di zinco nel corso di chelazione del piombo [23] e cadmio [129 , 130] è stato segnalato per avere molti effetti benefici. Una rimozione più efficace di arsenico epatica e recuperi degli indici biochimici sensibili di arsenico in seguito alla somministrazione combinata di zinco e MiADMSA [124] può offrire una risposta al problema sollevato con MiADMSA monoterapia [56 , 57]. Varie tendenze in terapia combinata e gli aspetti positivi sono stati riassunti in Figura 11 .



Figura 11.

mostrando probabile meccanismo ipotizzato per la migliore efficacia terapeutica della terapia chelante combinata in avvelenamento da piombo / arsenico utilizzando due diversi agenti chelanti.

Composti fenolici agiscono come antiossidanti possono funzionare come terminatori di catena radicali liberi e come chelanti di ioni metallici redox-attivi che sono in grado di catalizzare la perossidazione lipidica [131]. Mishra e Flora [132] hanno riportato che il trattamento combinato con quercetina e MiADMSA non era solo in grado di chelare l'arsenico dalla cellula, ma anche migliorare i livelli di antiossidanti, vale a dire ., la

riduzione degli effetti tossici di arsenico. **Trattamenti combinati con MiADMSA + NAC e MiADMSA + mannitolo sono efficaci sia in termini di recupero dei parametri di stress ossidativo e la riduzione nel sangue e nei tessuti cadmio carico [133]**. Questi trattamenti combinati sono anche efficaci nel correggere parzialmente il cadmio indotta perdita di fegato e cervello zinco endogena. E 'stato riportato che la co-trattamento con NAC riduce la perossidazione lipidica e previene epatotossicità Cd-indotta [134]. NAC oltre a evitare epatotossicità e riducendo il tasso di cessione CDMT dal fegato, proteggere direttamente formando un complesso con CD [135], o indirettamente da scavenging dei radicali liberi [136] o servendo come donatore cisteina per la sintesi di GSH.

Raccomandazioni terapeutiche per l'avvelenamento da metalli pesanti

Avvelenamento da metalli può essere acuta, sub acuta o cronica. Di solito intossicazione acuta è ben definito ed identificabile, con gravi manifestazioni rapidi che possono essere recuperati con l'attenzione medica immediata. Tuttavia, la cronica sub che possono convertire in metallo tossicità cronica può essere mal definito come salute generale e non identificabili come qualsiasi sindrome classica. Inoltre, la tossicità cronica può essere reversibile o irreversibile che porta a rallentare lo sviluppo di manifestazioni come il cancro o malformazioni teratogeni dopo periodo di latenza. Il trattamento di avvelenamento da metalli acuta comporta assistenza medica di emergenza che non può essere descritto nel presente riesame. Il presente riesame seguirà schema di gestione generale e specifica tossicità dei metalli. Principi di base di offerte di gestione tossicità dei metalli con passo dopo passo protocollo, per una facile comprensione che segue come sotto:

La prevenzione di ulteriore assorbimento di metallo nel sistema

Eliminazione del metallo dalla circolazione

Inattivazione metallo biodisponibile nel sistema

I passi 1 e 2 sono più applicabili nei casi di avvelenamento da metalli acuta e fase 3 è più diretto verso sub tossicità del metallo croniche o croniche [137].

Prevenzione di ulteriore assorbimento di metallo nel sistema

La misura più importante ed immediato è quello di rimuovere il paziente dall'esposizione. I metalli tossici possono essere assorbiti da varie vie di esposizione, tra cui inalazione, per via cutanea o per via orale. A seconda dell'intensità e la portata dell'esposizione ulteriore trattamento è deciso. In caso di esposizione ad alta metallo come vapori di mercurio o vapori concentrati di Pb o il gas, la rimozione immediata del paziente non solo dal sito ma la rimozione di capi di abbigliamento, decontaminazione della pelle, gli occhi, i capelli e la zona intorno seguita da assistenza medica di emergenza può essere necessario, mentre nel caso di esposizioni croniche professionali, o l'esposizione a causa di stile di vita (casa, acqua potabile contaminata, cibo, utensili, ecc), la rimozione di esposizione che possono o non possono essere seguiti da terapia immediata è necessaria. Il sistema escretore normale può espellere i metalli di fornire una graduale ripresa dalla tossicità lieve. In caso di ingestione di metalli tossici, acuti dovranno svuotamento dello stomaco entro quattro ore dall'ingestione metallo, o inattivazione del metallo nello stomaco oltre quattro ore o quando lo svuotamento gastrico non è possibile. Vari antidoti inattivazione, compresi carbone attivo, latte, albume d'uovo, bicarbonato di sodio, sodio o solfato di magnesio, blu di Prussia, ecc possono essere utilizzati per i metalli specifici non descritte nel presente

Eliminazione di metallo dalla circolazione

Dopo l'assorbimento di metallo in circolo in casi gravi può essere eliminato dal corpo per evitare ulteriore distribuzione e penetrazione nei tessuti; in tal modo ridurre i gravi danni. Tecniche come indurre diureses, modulando pH urinario per l'escrezione di metallo, impiegando agenti complessanti per migliorare l'escrezione fecale dei metalli sottoposti a vasta circolazione enteroepatica o emodialisi possono essere impiegati.

Sebbene queste tecniche sembra promettente la applicabilità ed efficacia varia a seconda delle proprietà fisico-chimiche del metallo, via di esposizione, l'intensità e la portata dell'esposizione e condizioni del paziente.

Inattivazione di metallo biodisponibilità nel Sistema

Piombo

La manifestazione clinica della tossicità del piombo è chiamato 'plumbism' ed è stato conosciuto fin dai tempi antichi. I bambini sono più vulnerabili all'esposizione al piombo rispetto agli adulti a causa della frequenza di mano-a-bocca attività (pica), e un più alto tasso di assorbimento intestinale e la ritenzione. Piombo nel sangue è stata riportata da compromettere le normali vie metaboliche nei bambini a livelli molto bassi [138]. Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie hanno stabilito che le attività di prevenzione primaria nei bambini dovrebbero iniziare a livelli di piombo nel sangue (BLLs) > 10 mg / dL [139]. Piombo (Pb) si lega al solfidrile e componenti del gruppo ammidico di enzimi, alterando la loro configurazione e diminuendo le loro attività. Essa può anche competere con cationi metallici essenziali per i siti di legame, inibendo l'attività enzimatica, o alterare il trasporto di cationi essenziali come calcio [83]. Piombo produce una serie di effetti, principalmente sul sistema ematopoietico, il sistema nervoso e reni. Piombo inibisce molte fasi del percorso di sintesi eme. deidratasi dell'acido δ-aminolevulinico (ALAD), che catalizza la formazione di porphobilinogen da acido δ-aminolevulinico (ALA) e ferrochelatasi, che incorpora il ferro in protoporfirina [140]. ALA nelle urine è stato utilizzato per molti anni come indicatore di esposizione, l'inibizione della emopoiesi tra i lavoratori industriali, e la diagnosi di avvelenamento da piombo [140 , 141]. Ferrochelatasi catalizza l'incorporazione di ferro sul ring porphyrin. Come risultato della tossicità del piombo, l'enzima è inibito e zinco è sostituito ferro, e la concentrazione di zinco protoporfirina viene aumentata [142]. Il bersaglio più vulnerabile di avvelenamento da piombo è il sistema nervoso. Piombo encefalopatia si verifica raramente in piombo nel sangue inferiore a 100 mg / dL. Uno dei meccanismi più importanti, definiti per il piombo indotto neurotossicità è l'interruzione del metabolismo del calcio. Lo stress ossidativo, una condizione che descrive la produzione di radicali dell'ossigeno oltre una soglia per una corretta neutralizzazione antiossidante, è stato implicato come condizione patologica nella tossicità piombo. Studi hanno dimostrato che il piombo provoca stress ossidativo inducendo la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e indebolendo il sistema di difesa antiossidante delle cellule [143 , 144]. L'esaurimento delle principali riserve sulfidrilici cellule 'sembra essere un meccanismo indiretto importante per lo stress ossidativo che è indotta da redox-attivo metalli [145 , 146].

Oltre alla terapia di supporto per i soggetti esposti al piombo, la terapia chelante è raccomandato nei casi sintomatici o in cui i livelli di piombo nel sangue sono alti (50-60 mg / dL) [12]. La dose raccomandata di Cana 2 EDTA per i pazienti pediatrici con concentrazione di piombo nel sangue inferiore a 70 mg / dL, ma superiori a 20 mg / dL asintomatica adulto ed è di 1.000 mg / m² / die somministrati per via endovenosa (ev) o intramuscolare (im) percorso. La iv amministrazione di Cana 2 EDTA deve essere sempre in infusione per un periodo di 8-12 ore, dove per im percorso il farmaco viene somministrato in due dosi somministrate a intervalli di 8-12 h. Tuttavia, nei pazienti con livelli di piombo nel sangue superiore a 70 mg / dL in monoterapia con Cana 2 EDTA potrebbe effettivamente aggravare i sintomi. Questi casi devono ricevere il trattamento di combinazione di Cana 2 EDTA con BAL. Allo stesso modo, per il piombo encefalopatia nei neonati, immediato Cana 2 EDTA iv infusione (1500 mg / m² / giorno) viene somministrato per cinque giorni e BAL gratuito (450 mg / m² / giorno) è raccomandata quattro ore prima e durante Cana 2 EDTA trattamento per evitare redistribuzione cervello

piombo. Terapia iniziale Incrementi escrezione urinaria di piombo e la riduzione degli oneri di piombo nel sangue che di solito è seguito da un rimbalzo ad alta concentrazione di piombo nel sangue a chelazione cessazione. Questo accade in virtù della redistribuzione (mobilizzazione) di metallo da serbatoi come il sistema scheletrico. Così, dopo un intervallo di due giorno un secondo ciclo di terapia è prescritto per permettere la redistribuzione di piombo e rifornimento di zinco e altri metalli essenziali. Inoltre, i farmaci anticonvulsivanti (ad esempio, fenitoina) o iperosmotico (ad esempio, desametasone), la terapia può essere aggiunto a Cana 2 EDTA infusione, se necessario. CANA 2 EDTA, anche se è efficace, ma è controindicato in pazienti con insufficienza renale. Dal momento che il complesso piombo-EDTA è escreto mediante filtrazione glomerulare si aggrava probabilità di insufficienza renale. Negli adulti con nefropatia piombo, cana 2 EDTA può essere prescritto alla dose di 500 mg / m² a vari intervalli di tempo per cinque giorni che possono essere ripetuti dopo un intervallo di mesi a seconda dei livelli di creatinina nel siero. Dimercaprol stato inizialmente prescritto come monoterapia alla dose di 4 mg / kg, im a vari intervalli fino a sette giorni. Questo non è più in uso a causa dei suoi effetti negativi e la disponibilità di chelanti più sicure come il DMSA. In casi meno gravi DMSA (30 mg / kg / die) può essere comodamente fissato per la sua somministrazione orale e minori effetti collaterali. DMSA è stato approvato dalla US Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di intossicazione da piombo nei bambini con livelli di piombo nel sangue di 45 mg / dL. Uno dei principali vantaggi di DMSA è che, il piombo non viene redistribuito al cervello e altri organi vitali dopo la terapia nei ratti intossicati con il piombo [18 , 84]. Gli studi sugli animali suggeriscono che il DMSA è un chelante efficace di piombo concentrato nei tessuti molli, ma è in grado di chelare il piombo dalle ossa [142]. Ercal et al. [148] ha indicato che portano stress ossidativo indotto moderatamente risposto al trattamento con DMSA accompagnato da riduzione della concentrazione di piombo dal sangue e dei tessuti molli. DMSA per essere un antiossidante e un forte chelante piombo ha dimostrato di esaurire significativamente condurre da ippocampo conduce al recupero nello stress ossidativo e l'apoptosi indotta da piombo [149]. DMSA si lega con il piombo utilizzando gruppi -SH. Anche se d -penicillamine condivisa anche approfittare di somministrazione per via orale se prescritti a 250 mg somministrati quattro volte per cinque giorni di terapia o di 40 mg / kg / die per la terapia cronica; esso non è più utilizzato per il trattamento di intossicazioni piombo come più sicuro profilo succimer è disponibile [12]. È importante notare che in caso di avvelenamento da piombo occupazionale, terapia chelante con esposizione continua non è mai consigliato. Invece paziente fortemente esposti al piombo può essere rimosso dal sito e quindi solo allora la terapia chelante deve essere somministrato.

Arsenico

L'arsenico è indicata come la più alta contaminante di priorità nella lista delle priorità ATSDR / EPA di sostanze pericolose nei siti Superfund [150]. Le principali fonti antropiche di arsenico per l'ambiente comprendono le operazioni di fusione e di arseniato di rame cromato, una varietà di pesticidi usati in legno trattamento di pressione per l'edilizia. L'arsenico può essere trasmesso non solo per l'acqua potabile, ma anche in caso di esposizione diretta alla pelle e capelli. Può anche essere trasmesso attraverso grani di cibo e la possibile trasmissione di arsenico per tutta l'estate (Boro) riso coltivato nel bacino del Bengala è una questione di dibattito [151]. Alti livelli di arsenico sono stati trovati in 10 paesi in via di sviluppo, tra cui l'India [152 , 153]. In Bangladesh, il 57,5% della popolazione studiata aveva lesioni cutanee causate da avvelenamento da arsenico (n = 1.630 adulti) [154]. Tossicità arsenico è associata a vari disturbi epatici, renali, neurologiche e della pelle. Al esposizione cronica è noto per produrre anche effetti cancerogeni. L'arsenico è rapidamente e ampiamente accumulato nel fegato, dove inibisce

l'ossidazione NAD-linked di piruvato o α -chetoglutarato. Ciò avviene per complessazione della trivalente con tioli vicinali necessarie per l'ossidazione di questo substrato [115]. Cambiamenti dermatologici seguenti intossicazione cronica da arsenico sono caratteristiche comuni e la diagnosi clinica iniziale è spesso basata su iper pigmentazione, palmare e cheratosi solare. Gli effetti tossici di arsenico includono anche cambiamenti nel comportamento, confusione e perdita di memoria. L'esposizione ad arsenico nell'acqua potabile è stato associato con un declino della funzione intellettuale nei bambini. L'arsenico è classificato come agente cancerogeno di gruppo 1 per l'uomo sulla base di una forte evidenza epidemiologica [155]. Aree in Bangladesh e in India con arsenicosi hanno mostrato alta incidenza di tumori nei residenti locali [156]. I meccanismi con cui l'arsenico provoca tumori umani non sono ben compresi. Recente in vivo studi indicano che le forme metilate di arsenico possono servire come co-agenti cancerogeni o promotori tumorali [157 , 158]. Uno dei più importanti meccanismi di disturbi indotti arsenico è la sua capacità di legarsi con il gruppo sulfidrilico (-SH) contenenti molecole. Dimercaprol, alla dose di 3-4 mg / kg im ogni 4 a 12 ore potrebbe essere seguita da penicillamina per quattro giorni, come quattro dosi possono essere somministrate ad un massimo di 2 g / die. Succimer o DMSA è stato provato con successo in animali, nonché nei casi di avvelenamento da arsenico umana [159]. DMSA è anche efficace contro la tossicità dell'arsenico tuttavia USFDA ha approvato DMSA solo per chelazione piombo nei bambini. Abbiamo anche segnalato significativa deplezione di arsenico e un significativo recupero nelle variabili biochimiche alterati di ratti cronicamente esposti arsenico [140]. Studio di prova Tuttavia, in un doppio cieco, randomizzato e controllato condotto su alcuni pazienti selezionati affetti da arsenico West Bengal (India) le regioni con la somministrazione orale di DMSA ha suggerito che il DMSA non è stato efficace nel produrre benefici clinici e biochimici o eventuali miglioramenti istopatologici di lesioni cutanee [160].

Cadmio

Cadmio (Cd) è uno degli ioni metallici più tossici del nostro ambiente e si trova in aria, cibo e acqua. Ioni Cd sono assorbiti dalla maggior parte dei tessuti del corpo e diventare concentrata principalmente nel fegato e rene e ha una lunga emivita biologica di 11 a 20 anni nell'uomo [161]. Il cadmio è presente dalla US Environmental Protection Agency come uno dei 126 inquinanti prioritari. La caratteristica più pericolosa di cadmio è che si accumula nel corso della vita. L'esposizione umana cronica di Cd si traduce in disfunzione renale, anemia, disfunzione epatica, osteotossicità, e il cancro in diversi organi, potenzialmente tra cui il rene [162 , 163]. A causa delle sue proprietà cancerogene, cadmio è stato classificato come una categoria # 1 cancerogeno per l'uomo dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, Lione, Francia [164]. Il cadmio è cancerogeno per l'uomo potente ed è stato associato con i tumori del polmone, della prostata, del pancreas e del rene. Il cadmio può causare l'osteoporosi, anemia, enfisema non ipertrofica, irreversibile danno tubulare renale, eosinofilia, anosmia e rinite cronica. Cd nefrotossicità indotta è chiaramente il più importante e il disturbo più frequente nell'uomo a seguito di esposizione cronica al metallo [165]. I vari effetti tossici indotti da cadmio e altri metalli pesanti nei sistemi biologici potrebbero essere dovuti ad alterazioni nel sistema di difesa antiossidante [166]. Cadmio-indotta danno ossidativo è stata dimostrata dalla maggiore perossidazione lipidica e l'inibizione di enzimi necessari per impedire tale danno ossidativo [167]. È stato suggerito che i meccanismi di tossicità acuta comportano l'esaurimento del glutatione e gruppi sulfidrilici legati alle proteine, con conseguente maggiore produzione di ROS come ione superossido, perossido di idrogeno e radicali idrossilici [168 , 169]. ROS è stato implicato in Cd nefrotossicità cronica [170], immunotossicità [171], e la carcinogenesi [172]. Cd infiammazione indotta nel fegato è

un altro importante meccanismo per Cd stress ossidativo indotto [173]. Mitocondrio è un obiettivo importante della tossicità Cd [174]. È stato proposto che il Cd si lega inizialmente ai lipidi proteici di membrana mitocondriale, colpisce la transizione di permeabilità mitocondriale, inibisce la reazione a catena respiratoria, e quindi genera ROS [175]. L'accumulo di cadmio nel cervello provoca alterazioni del comportamento, che è aggravata nei ratti alimentati con dieta a basso contenuto di proteine [176]. Metallothioneina (MT), a basso peso molecolare, proteina-metallo legante ricca di cisteina, ha dimostrato di giocare un ruolo protettivo nella epatotossicità Cd-indotta e nefrotossicità [177].

La terapia chelante efficace contro il cadmio deve ancora essere identificata, ma il CaNa₂ EDTA è stato raccomandato anche senza benefici clinici comprovati. Si suggerisce che il CaNa₂ EDTA alla dose di 75 mg / kg / die in tre a sei dosi refratte per cinque giorni (dose totale per cinque giorni non superiore a più di 500 mg / kg) può essere prescritto immediatamente dopo l'esposizione Cd. Poiché la riduzione dell'efficacia della terapia al cadmio avviene in parallelo alla distribuzione del metallo nel tessuto. Il CaNa₃ DTPA, un antidoto efficace contro il cobalto si trova anche efficace contro la tossicità del cadmio acuta. Tuttavia, è meno efficace rispetto ai carboditiolati [27 , 28]. La dose abituale ampiamente accettata di CaNa₃ DTPA o ZnNa₃ DTPA è di 1 g / die in dose singola, due a cinque giorni alla settimana via iniezione. Vari analoghi di carboditiolati compreso etere (De), dimetil (Dm), e diisopropil (Di) -ditiocarbammati (DTC) sono stati studiati per la loro efficacia chelante contro la tossicità del cadmio. Gli analoghi anche se erano efficaci, ma hanno mostrato una maggiore efficacia con l'iniezione ritardata che indica l'interazione con Cd-thioneina (Cd legati) piuttosto che libero ionico Cd. Inoltre, la terapia combinata di DeDTC con DTPA causò un aumento dell'escrezione di Cd nelle urine. È stato suggerito che DTPA agisce direttamente con DeDTC a Cd complessazione dove DTPA contribuisce in aumento dell'escrezione urinaria del complesso in virtù della sua polarità [167].

Mercurio

Il mercurio è un costituente naturale della crosta terrestre e si trova in diverse forme chimiche e fisiche. Nella sua forma elementare (metallica), esiste in uno stato liquido a temperatura ambiente e facilmente volatilizza a temperatura normale (0 ° C) e pressione (1 atm) per formare vapori di mercurio. Negli ultimi anni, il mercurio elementare ha dimostrato di essere una potenziale fonte di tossicità nei bambini [178 , 179]. Nell'ambiente, gli esseri umani e gli animali sono esposti a numerose forme chimiche di mercurio, compresi i vapori di mercurio elementare (Hg), mercurio inorganico [Hg (I)], mercurio [Hg (II)] e composti organici di mercurio. Il mercurio elementare può essere rilasciato da restauri in amalgama dentali [180] e può quindi essere convertito in mercurio inorganico nel corpo che può accumularsi nel cervello [181]. Vapori di mercurio metallico è sia neurotossico e nefrotossico. L'esposizione a livelli significativi di mercurio metallico può provocare neurologico, respiratorio, renale, riproduttivo, immunologico, dermatologiche, e una varietà di altri effetti [182]. Il mercurio e gli ioni di mercurio impartiscono i loro effetti tossicologici principalmente attraverso le interazioni molecolari con i gruppi sulfidrilici su varie molecole come GSH, metallothioneina (MT) e l'albumina [183 - 187]. Il mercurio è stato segnalato per causare l'apoptosi nei neuroni in coltura; tuttavia, le vie di segnalazione con conseguente morte cellulare non sono state ben caratterizzate. È stato riportato che il muscolo scheletrico è un deposito importante di MeHg [188] e il sistema di difesa antiossidante attivo di cellule fornisce un meccanismo di compensazione per HgCl₂ stress ossidativo indotto. Tuttavia, tale fenomeno non è stato riportato in neuroni [189] e quindi Hg esibisce un effetto più neurotossico [106].

Dimercapolo e D -penicillamine è stato agenti chelanti prescritti contro l'avvelenamento da mercurio inorganico ed elementare. Trattamento raccomandato includono, dimercapolo a 5 mg / kg la dose im per i pazienti sintomatici di alto livello e D -penicillamine a 250 mg / kg per via orale per i pazienti asintomatici o incase di esposizione basso livello. Analoghi idrofili di BAL, DMPS, DMSA e sono stati testati con successo per il trattamento di tossicità di composti mercuriali [190]. DMPS ha mostrato efficace mobilitazione del mercurio dal rene e ridotto la sua emivita biologica [191]. DMPS è il farmaco di scelta per ridurre l'onere del alkylmercury dal corpo compreso il cervello [191]. Inoltre, DMPS è un farmaco approvato in Germania per il trattamento del mercurio è stato anche utilizzato per il test di provocazione. È importante notare che BAL può essere controindicato in mercurio organico (fenil e alkylmercury) avvelenamento come complesso liposolubile formato da essa può aumentare la distribuzione di mercurio nel tessuto cerebrale e rendendolo più dannoso.

Ferro

Il ferro è un micronutriente essenziale utilizzato in quasi ogni aspetto della funzione delle cellule normali, ed è particolarmente importante per la conservazione dell'energia. Il ferro è un hepatotoxin ben noto. Il sovraccarico di ferro è una condizione meno frequente, ma un alto contenuto di ferro tissutale è stato associato a diverse condizioni patologiche, tra cui fegato e cuore malattie [193], il cancro [194], le malattie neurodegenerative [195], diabete e disturbi immunologici [196]. La fibrosi epatica e cirrosi sono i principali risultati del sovraccarico cronico di ferro e di ripetute trasfusioni di sangue [197]. Tossicità del ferro è quindi generalmente diviso in cinque stadi clinici, di tossicità gastrointestinale, shock circolatorio, relativa stabilità, epatotossicità e cicatrici gastrointestinale. Tossicità del ferro è associata a emocromatosi primaria, elevato apporto di ferro nella dieta e frequenti trasfusioni di sangue. Lo stress ossidativo è una condizione generale nei pazienti in emodialisi [198], la periodica iniezione di ferro per via endovenosa di essere un fattore che contribuisce allo stress ossidativo. Il tratto gastrointestinale è il sito di destinazione primario, che si verificano senza tossicità sistemica. Il sito principale della tossicità sistemica è il cuore, mentre il fegato è suscettibile in quanto, a differenza di altri organi è in grado di compensazione nontransferrin-bound ferro [199]. Da shock tossico è la causa più comune di morte in avvelenamento da ferro. In una fase iniziale è ipovolemico a causa della notevole perdita di sangue e fluido dal tratto gastrointestinale. Necrosi epatica è il prossimo comune causa di morte. Una concentrazione sierica superiore a 500 mg / dL è l'indicatore di laboratorio raccomandata. I sintomi più comuni sono vomito entro il primo 30 minuti a diverse ore, seguita da dolore addominale, diarrea, iper-glicemia e febbre. Il trattamento di avvelenamento da ferro comporta decontaminazione gastrointestinale, terapia di supporto e la somministrazione di un agente chelante. Deferoxamine è il chelante specifico e più potente per il ferro e noto per la sua alta affinità per la forma ferrico (Fe^{3+}) ma ha una bassa affinità per il calcio (Ca^{2+}). Deferoxamine deve essere data tramite la via intramuscolare (90 mg a 1 g / kg) o per via endovenosa ad una velocità di 15 mg / kg / h. L'assorbimento gastrointestinale è molto bassa. Indipendentemente dalla via di somministrazione della dose giornaliera non deve superare i 6 g. I pazienti devono essere monitorati attentamente per complicanze gastrointestinali e shock dopo il trattamento è finito. Orale deferiprone (1,2-dimetil-3-hydroxypyrid-4-one) ha dimostrato di essere efficace come sc deferoxamina nella rimozione di ferro nell'uomo ed hanno un profilo simile ma diversa tossicità deferoxamina sia negli animali e nell'uomo [200]. Ci sono alcuni recenti sviluppi incoraggianti in seguito alla introduzione deferiprone in combinazione con deferoxamina [201]. Dosi variabili di deferiprone (50-120 mg / kg) e deferoxamina (20-60 mg / kg) sono stati utilizzati per realizzare negozi bassi e sicuri di ferro nell'organismo, ma gli effetti di questi trattamenti sono variabili nei pazienti. Diversi

studi recenti hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di un altro nuovo chelante del ferro, Deferasirox nella riduzione del carico di ferro nei pazienti con sovraccarico di ferro. Deferasirox, un chelante orale tridentato approvato per il sovraccarico cronico di ferro offre una comoda, efficace e promettente alternativa alla deferoxamina [66]. Questo chelante è probabilmente un significativo sviluppo nel trattamento del sovraccarico di ferro trasfusionale, grazie alla sua capacità di fornire una copertura chelazione costante e la possibilità di migliorare la conformità [202].

Ruolo di antiossidanti durante la chelazione

L'Induzione di specie reattive di metalli e il conseguente esaurimento delle difese antiossidanti delle cellule può causare interruzione del pro-ossidante / equilibrio antiossidante nei tessuti [203]. Nel caso in cui lo stress ossidativo può essere parzialmente implicato nella tossicità dei metalli, una strategia terapeutica per aumentare la capacità antiossidante delle cellule può fortificare il trattamento efficace a lungo termine. Ciò può essere realizzata sia riducendo la possibilità del metallo di interagire con biomolecole critiche e indurre danno ossidativo sia rafforzando le cellule con difese antiossidanti attraverso la supplementazione endogena di molecole antiossidanti. Vitamine, metalli essenziali o integratori durante la terapia chelante sono utili per aumentare la mobilitazione del metallo e favorendo il recupero [204 - 206].

Questi antiossidanti (**vitamina C ed E, acido α -lipoico ecc**) quando somministrati da soli o in combinazione con un agente chelante si sono rivelati efficaci nel mobilitare il metallo [203].

Prove del coinvolgimento ossidativo in patologie da intossicazione di metalli è stata dimostrata per la riduzione dello stress ossidativo negli eritrociti dopo il trattamento con tioli contenenti antiossidanti provati, **N -acetylcysteine** in ratti esposti all' arsenico esposto ratti [115]. Oltre al ruolo dei micronutrienti nel modificare tossicità dei metalli, questi componenti nutrizionali possono anche agire come agenti chelanti set (adiuvanti) aumentando l'efficacia di un chelante noto, o agendo in maniera indipendente.

Conclusioni

I Metalli da un lato servono come componenti essenziali della normale fisiologia salute ma d'altra parte, possono causare gravi manifestazioni tossiche. La terapia di chelazione è stata il trattamento cardine contro la tossicità dei metalli. La terapia chelante permette la rimozione del metallo in eccesso in fase acuta o cronica dal sistema riducendo gli effetti tardivi. Anche se una serie di chelanti metallici sono ora disponibili per chelazione di metalli tossici, lo sviluppo di alcune molecole possono essere classificate come chelanti, Nel mondo di crescente esposizione a metalli, anche se la terapia chelante è uno strumento importante nella lotta contro le malattie da accumulo di metallo ancora la mancanza di studi clinici di grandi dimensioni offre ancora polemiche sui suoi benefici terapeutici clinici. Tuttavia, nonostante tutti gli inconvenienti è importante comprendere la necessità di molecole più specifiche e avanzate per la chelazione per risolvere non solo le intossicazioni senza risposta come la tossicità cadmio, ma anche per ottenere la guarigione clinica completa nel caso di altri disturbi metallici. Inoltre, nuove strategie terapeutiche dovrebbero essere studiate che possono fornire migliori risultati terapeutici. Si impiega la terapia di combinazione con più di un agente chelante e di prescrizione o antiossidanti o nutraceutici per un miglior risultato

Riconoscimenti

Gli autori ringraziano R. Vijayaraghavan, direttore dello stabilimento per il suo sostegno e incoraggiamento. Uno di noi (VP) grazie Consiglio Centrale di Ricerca in Ayurveda e Sidha per Senior Research Fellowship (SRF).

Riferimenti

1. Morgan T, Gilbert T, Drew, Harry DK. CLXII-Ricerche sulla affinità residuo e coordinamento. Parte II Acetil acetone di selenio e tellurio. *J. Chem. Soc.* 1920; 117 : 1456-1465.
2. Andersen O. Principi e recenti sviluppi nel trattamento di chelazione di intossicazione da metalli. *Chem.Rev.* 1999; 99 : 2683-2710 [[PubMed](#)]
3. Jones MM. Progettazione di nuovi agenti chelanti per la rimozione di metalli tossici intracellulari. In: Kauffman GB, editore. *Chimica di Coordinazione: A Century of Progress* L'American Chemical Society; Washington, DC, Stati Uniti d'America: 1994. pp 427-438..
4. Baum CR. Trattamento della intossicazione da mercurio. *Curr. Opin. Pediatr.* 1999; 11 : 265-268[[PubMed](#)]
5. Guldager B, Jorgensen PJ, l'escrezione Grandjean P. metallo e la ritenzione di magnesio nei pazienti con claudicatio intermittente trattati con endovenosa di disodio EDTA. *Clin. Chem.* 1996; 42 : 1938-1942[[PubMed](#)]
6. L Fournier, Thomas G, Garnier R, Buisine A, Houze P, Pradier F. 2, 3-dimercaptosuccinico trattamento acido di avvelenamento da metalli pesanti negli esseri umani. *Med. Toxicol.* 1988; 3 : 499-504 [[PubMed](#)]
- 7 Andersen O. esposizione al cadmio orale nei topi: tossicocinetica e l'efficienza degli agenti chelanti *Crit.Rev. Toxicol.* 1989; 20 : 83-112 [[PubMed](#)]
8. Tilbrook GS, Hider RC. Chelanti del ferro per uso clinico ioni metallici. *Biol. Syst.* 1998; 35 : 691-730[[PubMed](#)]
9. Singh S, Khodr H, Tayler MI, Hider RC. Chelanti del ferro terapeutiche e dei loro potenziali effetti collaterali. *Biochem. Soc. Symp.* 1995; 61 : 127-137 [[PubMed](#)]
10. Kojima Y, Binz PA, Kägi JH. In: . *Metallothionein IV* Klaassen C, editore. Vol. 66. Birkhäuser Verlag; Basilea, Svizzera: 1999. pp 3-6..
11. Cobbett C, Goldsbrough P. fitochelatine e metallothionein: ruoli nella disintossicazione da metalli pesanti e l'omeostasi *Annu. Rev. Impianto Physiol.* 2002; 53 : 159-182 [[PubMed](#)]
12. Klaassen CD. Metalli pesanti e antagonisti di metalli pesanti. In: L Goodman, Gilman A, editor. *Le basi farmacologiche della Therapeutics.* McGraw Hill, Medical Publishing Division; New York, NY, USA: 2006. pp 1825-1872..
13. Quan H, Ghali WA, Verhoef MJ, Norris CN, Galbraith PD, Knudtson ML. L'uso della terapia chelante dopo angiografia coronarica. *Am. J. Med.* 2001; 111 : 686-691 [[PubMed](#)]
14. Miller KL, Liebowitz RS, Newby LK. Medicina complementare e alternativa nelle malattie cardiovascolari: Una rassegna di approcci basati biologicamente. *Am. Cuore J.* 2004; 147 : 401-411[[PubMed](#)]
- 15 La terapia Ernst E. chelazione per la malattia coronarica: una panoramica di tutte le indagini cliniche. *Am. Cuore J.* 2000; 140 : 139-141 [[PubMed](#)]
16. Knudtson ML, Wyse KG, Galbraith PD. La terapia di chelazione per cardiopatia ischemica. Un sentiero randomizzato controllato. *JAMA.* 2002; 287 : 481-486. [[PubMed](#)]
17. Anderson TJ, Hubacek J, DG Wyse, Knudtson ML. Effetto della terapia chelante sulla funzione endoteliale nei pazienti con malattia coronarica: PATCH sottostudio *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2003; 41 : 420-425 [[PubMed](#)]

18. Flora SJS, Bhattacharya R, Vijayaraghavan R. combinata potenziale terapeutico di meso 2,3-dimercaptosuccinico acido e calcio disodio edetato nella mobilitazione e nella distribuzione di piombo in piombo intossicazione sperimentale nei ratti. *Fondo. Appl. Toxicol.* 1995; 25 :. 233-240 [[PubMed](#)]
19. Lin Tan-DT, Lin JL, Yen TH, Chen KH, Huang YL. La prognosi a lungo termine della terapia di chelazione piombo ripetuto nelle malattie renali croniche non diabetiche progressive. *Nephrol. Dial. . Transplant* 2007; 22 : 2924-2931. [[PubMed](#)]
20. Lin JL, Ho HH, Yu CC. La terapia chelante per i pazienti con elevati carico corporeo insufficienza renale progressiva. Uno studio randomizzato, controllato pista. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130 :. 7-13 [[PubMed](#)]
- . 21 di valutazione DRUGDEX droga. 2004; 122 Thomson Micromedex Healthcare Series (Monografia su CD-ROM)
22. IBIM SE, Trotman J, Musey PI, Semafuko WE. L'esaurimento degli elementi essenziali di calcio disodio EDTA trattamento nel cane. *Tossicologia.* 1992; 73 :. 229-237 [[PubMed](#)]
23. Flora SJS, Tandon SK. . Gli effetti benefici della supplementazione di zinco durante il trattamento di chelazione di intossicazione da piombo nei ratti *Tossicologia.* 1990; 64 : 129-139. [[PubMed](#)]
24. Spoor NL. L'uso di EDTA e DTPA per accelerare la rimozione di elementi transuranici depositati da umana. Harwell; Didcot, UK: 1977.
25. Llobet JM, Domingo JL, Corbella J. Confronto tra l'efficacia di diversi chelanti dopo singola somministrazione sulla tossicità, l'escrezione e la distribuzione di cobalto. *Arch. Toxicol.* 1986; 58 :. 278-281[[PubMed](#)]
26. Llobet JM, Domingo JL, Corbella J. Antidoti per lo zinco intossicazione nei topi. *Arch. Toxicol.* 1988;61 :. 321-323 [[PubMed](#)]
27. Gale GR, Atkins LM, Walker EM, Jr, Smith AB. Effetti comparativi di dietilditiocarbammato, dimercaptosuccinate e diethylenetriaminepentaacetate sulla distribuzione degli organi e l'escrezione di cadmio. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1983; 13 :. 33-44 [[PubMed](#)]
28. Walker EM, Jr, Gale GR, Fody EP, Atkins LM, AB Smith, Jones MM. Effetti antidoti comparativi di diethyldithiocarbamate, dimercaptosuccinate e dietilentriamina pentaacetato contro cadmio indotto tossicità testicolare nei topi. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1986; 51 :. 231-244 [[PubMed](#)]
- . 29 Oak Ridge Istituto per la scienza e l'istruzione; Oak Ridge, TN, USA: 2002. Radiazione centro assistenza di emergenza, luogo di formazione (REAC / TS). Ca-DTPA (trisodico calcio diethylenetriaminepentaacetate)
30. Roussaeux CG, Mac Nabb LG. La somministrazione orale di D-penicillamine provoca una mortalità neonatale senza difetti morfologici in topi CD-1. *J. Appl. Toxicol.* 1992; 12 :. 35-38 [[PubMed](#)]
31. Gupta B, Srivastava RK, Saxena KK, Prasad DN. Uno studio sulla penicillamina indotta ulcera gastrica nel ratto. *Ind. J. Pharmacol.* 1980; 12 : 247-252.
32. Grasedyck K. D-penicillamina-effetti collaterali, patogenesi e diminuendo i rischi. *Z. Rheumatol.* 1988;47 :. 17-19 [[PubMed](#)]
- . 33 Peters R, Stocken L, R. Thompson Anti-Lewisite (BAL) britannica *Nature.* 1945; 156 : 616-619.[[PubMed](#)]
34. Hoover TD, Aposhian HV. BAL aumenta il contenuto di arsenico-74 di cervello di coniglio. *Toxicol.Appl. Pharmacol.* 1983; 70 :. 160-162 [[PubMed](#)]
35. Berlin M, Ullberg S. Aumentare l'assorbimento di mercurio nel cervello di topo causata da 2,3-dimercaptopropanol (BAL) *Nature.* 1963; 197 :. 84-85 [[PubMed](#)]
36. O. Andersen chimica e su considerazioni biologiche nel trattamento delle intossicazioni di metalli da parte di agenti chelanti. *Mini Rev. Med. Chem.* 2004; 4 :. 11-21 [[PubMed](#)]

37. Janakiraman N. emolisi durante BAL terapia chelante per i livelli di piombo nel sangue in due bambini con deficit di G6PD. Clin. Pediatr. 1978; 17 :. 485-487 [[PubMed](#)]
38. Aposhian HV. Antidoti solubili DMSA e DMPS-acqua per avvelenamento da metalli pesanti. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1983; 23 :. 193-215 [[PubMed](#)]
39. Alan L, Miller ND. Acido dimercaptosuccinico (DMSA), un trattamento non tossico, solubile in acqua per la tossicità dei metalli pesanti. Altern. Med. Rev. 1998; 3 :. 199-207 [[PubMed](#)]
40. Graziano JH. Ruolo di acido 2,3-dimercaptosuccinico nel trattamento di avvelenamento da metalli pesanti. Med. Tox. 1986; 1 :. 155-162 [[PubMed](#)]
41. Aposhian HV, Maiorino RM, Dart RC, Perry DF. L'escrezione urinaria di acido meso-2,3-dimercaptosuccinico in soggetti umani. Clin. Pharmacol. Ther. 1989; 45 :. 520-526 [[PubMed](#)]
- . 42 Aaseth J, J Alexander, Raknerud N. trattamento di avvelenamento da cloruro di mercurio con acido dimercaptosuccinico e diuretici:. studi preliminari J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1982; 19 :. 173-186 [[PubMed](#)]
43. Grandjean P, Guldager B, Larsen IB. Risposta al placebo nella malattia ambientale. La terapia di chelazione di pazienti con sintomi attribuita a otturazioni in amalgama. J. Occup. Environ. Med. 1997; 39 :. 707-714 [[PubMed](#)]
44. Ramsey DT, Casteel SW, Faggella AM. L'uso di succimer somministrato per via orale (meso-2, acido 3-dimercaptosuccinico) per il trattamento di avvelenamento da piombo nei cani. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1996;208 :. 371-375 [[PubMed](#)]
45. Aposhian HV, Morgan DL, Regina HL, Maiorino RM, Aposhian MM. La vitamina C, glutatione o l'acido lipoico non è diminuito cervello o mercurio rene in ratti esposti a vapori di mercurio. J. Toxicol. Clin.Toxicol. 2003; 41 :. 339-347 [[PubMed](#)]
- . 46 Ewan KB, Pamphlett R. Aumento mercurio inorganico nei motoneuroni spinali seguente agenti chelanti.Neurotoxicology. 1996; 17 :. 343-349 [[PubMed](#)]
- . 47 Gersl V, Hrdina R, Vávrová J, M Holeckova, Palicka V, Vogkova J, Mazurova Y, Bajgar J. Effetti della somministrazione ripetuta di ditiolo chelanti agent- sodio 2,3-dimercapto 1-propanesulphonate (DMPS) - sulla biochimica e parametri ematologici nei conigli. Acta. Medica. 1997; 40 :. 3-8 [[PubMed](#)]
48. Kalia K, Flora SJS. Strategie per trattamento sicuro ed efficace per la cronica Arsenico e avvelenamento da piombo. J. Occup. Hlth. 2005; 47 :. 1-21 [[PubMed](#)]
- . 49 Aposhian MM, Maiorino RM, Xu Z. sodio 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) trattamento non ridistribuire piombo o il mercurio al cervello dei ratti. Tossicologia. 1996; 109 :. 49-55 [[PubMed](#)]
50. McNeill Consumer Products Co. Chemet alle informazioni sul prodotto. McNeill Consumer Products Co;Fort Washington, PA, USA: 1994.
51. Walker EM, Pietra A, Milligan LB, Gale GR, Atkins LM, AB Smith, Jones MM, Singh PK, Basinger MA. Mobilitazione di piombo nei topi con la somministrazione di esteri monoalchilici dell'acido meso-2,3-dimercaptosuccinico. Tossicologia. 1992; 76 :. 79-87 [[PubMed](#)]
52. Flora SJS, Dubey R, Kannan GM, Chauhan RS, Pant BP, Jaiswal DK. L'acido meso-2,3-dimercaptosuccinico (DMSA) e monoisoamyl effetto DMSA su arseniuro di gallio indotte danno epatico patologico nei ratti. Toxicol. Lett. 2002; 132 :. 9-17 [[PubMed](#)]
53. Flora SJS, Pande M, Kannan GM, Mehta A. Piombo indotto stress ossidativo e il suo recupero a seguito della co-somministrazione di melatonina o n-acetilcisteina durante la chelazione con succimer in ratti maschi.cellulare. Mol. Biol. 2004; 50 :. 543-551 [[PubMed](#)]
54. Jones MM, Singh PK, Gale GR, Smith AB, Atkins LM. Cadmio mobilitazione in vivo per somministrazione intraperitoneale o orale di esteri monoalchilici di meso-2,3-dimercaptosuccinico acido.Pharmacol. Toxicol. 1992; 70 :. 336-343 [[PubMed](#)]

- . 55 Flora SJS, Mehta A. Monoisoamyl acido dimercaptosuccinico abroga tossicità per lo sviluppo di arsenico-indotta in cellule staminali embrionali derivate da corpi embrionali umane: il confronto con studi in vivo Biochem. . Pharmacol 2009; 78 : 1340-1349. [[PubMed](#)]
56. A Mehta, Flora SJS. Possibile ruolo di redistribuzione metallo, epatotossicità e lo stress ossidativo negli agenti chelanti indotto epatica e renale metallotioneina nei ratti. Il cibo Chem. . Toxicol 2001; 39 : 1029-1038. [[PubMed](#)]
- . 57 Flora SJS, Mehta A, Gautam P, Jatav PC, Pathak U. stato essenziale metallo, effetti proossidanti / antiossidante di MiADMSA in ratti maschi: effetti correlati all'età. Biol Trace Elem Res. 2007; 120 : 235-247. [[PubMed](#)]
58. Mehta A, Kannan GM, Dube SN, BP Pant, Pant SC, Flora SJS. Ematologiche, epatiche e alterazioni renali dopo la somministrazione per via orale o intraperitoneale ripetuta di monoisoamyl DMSA I. Variazioni nei ratti maschi. J. Appl. Toxicol. 2002; 22 : 359-369 [[PubMed](#)]
59. Flora SJS, Mehta A. ematologico, alterazioni epatiche e renali dopo la somministrazione orale ripetuta e intraperitoneale di monoisoamyl DMSA. II. Le variazioni di ratti femmina. J. Appl. Toxicol. 2003; 23 : 97-102 [[PubMed](#)]
60. Blanusa M, Prester L, M Piasek, Košťial K, Jones MM, Singh PK. Monoisoamyl estere di DMSA riduce²⁰³ Hg (NO₃)₂ ritenzione nei ratti: la terapia di chelazione 1. durante la gravidanza. J. Trace Elem. Exp.Med. 1997; 10 : 173-181.
61. Mehta A, Pant SC, Flora SJS. Monoisoamyl acido dimercaptosuccinico indotto cambiamenti nelle femmine di ratto gravide durante la tarda gestazione e l'allattamento. reproduct. Toxicol. 2006; 21 : 94-103 [[PubMed](#)]
62. Taubeneck MW, Domingo JL, Llobet JM, Keen CL. Meso 2, 3-dimercaptosuccinico acido (DMSA) influenza il metabolismo del rame materna e fetale nei topi svizzeri. Tossicologia. 1992; 72 : 27-40 [[PubMed](#)]
63. Winship KA. Tossicità di alluminio: Una rassegna storica, parte 2 avversa da farmaco React Toxicol.Rev. 1993; 12 : 177-211 [[PubMed](#)]
- . 64 Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Ruolo del deferiprone in terapia chelante per il sovraccarico di ferro trasfusionale. Sangue. 2003; 102 : 17-24 [[PubMed](#)]
65. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, Kelekis NL, Alexopoulou E, Papatotiriou I, Drakaki K, Kaloumenou I, Galani A, il trattamento di chelazione Kattamis C. di ferro con la terapia combinata con deferiprone e deferioxamine: Uno studio di 12 mesi Sangue Cella. Mol. Dis. 2006; 36 : 21-25 [[PubMed](#)]
66. Cappellini MD, Pattoneri P. chelanti del ferro orale. Annu. Rev. Med. 2009; 60 : 25-38 [[PubMed](#)]
67. Kodama H, Meguro Y, Tsunakawa A, Nakazato Y, Abe T, Murakita H. Fate of somministrato per via orale dicloridrato trietilentetraammina: un farmaco terapeutico per la malattia di Wilson. Tohoku J. Exp. Med. 1993; 169 : 59-66 [[PubMed](#)]
- . 68 Kodama H, Murata Y, Iitsuka T, Abe T. Metabolismo dei somministrato trietilentetraammina dicloridrato negli esseri umani. Life Sci. 1997; 61 : 899-907. [[PubMed](#)]
69. Bahnemann R, Leibold E, Kittel B, Mellert W, Jackh R. Diversi modelli di tossicità renale dopo la somministrazione sub-acuta di Na-nitritotriacetico e acido Fe-nitritotriacetico a ratti Wistar. Toxicol. Sci. 1998; 46 : 166-175 [[PubMed](#)]
70. Tandon SK, Mathur AK. Chelazione in metallo intossicazione. III. Abbassamento di nichel contenuto in avvelenato organi di ratto. Acta Pharmacol. Toxicol. 1976; 38 : 401-408 [[PubMed](#)]
71. Kaur G, Hasan SK, Srivastava RC. Effetto di acido nitritotriacetico (NTA) sulla distribuzione di manganese-54 nei ratti. Arch. Toxicol. 1980; 45 : 203-206 [[PubMed](#)]
72. Anderson RL. Il ruolo dello zinco in nitritotriacetato (NTA) -associated renale tossicità delle cellule tubulari. Fd Cosmet. Toxicol. 1981; 19 : 639-650 [[PubMed](#)]

73. Nixon GS, Buehler EV, Niewhuis RJ. Due anni di studio sull'alimentazione dei topi con trisodico nitrilotriacetato e il suo chelato di calcio. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1972; 21 :. 244-249 [[PubMed](#)]
74. Alden CL, Kanerva RL, Anderson RL, Adkins AG. Effetti a breve termine di acido nitrilotriacetico alimentare nel rene maschio Charles River Rat. *Vet. Pathol.* 1981; 18 :. 549-559 [[PubMed](#)]
75. Hiasa Y, Kitahori Y, Konishi N, effetto Shimoyama T. dose-correlata di trisodico nitrilotriacetato monoidrato sulla tumorigenesi renale avviato con N-etil-N-hydroxyethylnitrosamine nei ratti. *carcinogenesi.* 1985; 6 : 907-910. [[PubMed](#)]
76. Miyashiro A. effetto di trisodio nitrilotriacetato monoidrato Promozione sullo sviluppo di tumori nei reni e vesciche urinarie o ratti trattati con N-etil-N-hydroxyethylnitrosamine o N-butyl-N- (idrossibutil) nitrosammine. *J. Nara Med Assoc.* 1984; 35 : 550-565.
77. Dietrich DR, Swenberg JA. Lesioni preneoplastiche in roditori renali indotti spontaneamente o da agenti non genotossici: natura predittiva e confronto per lesioni indotte da agenti cancerogeni genotossici. *Mutat.Res.* 1991; 248 : 239-260. [[PubMed](#)]
78. Hartwig A, Klyszcz-Nasko H, Schlepegrell R, danni Beyersmann D. cellulare da nitrilotriacetato ferrico e il citrato ferrico in cellule V79: Correlazione tra la perossidazione lipidica, rotture del DNA e scambio dei cromatidi fratelli. *Cancerogenesi.* 1993; 14 : 107-112 . [[PubMed](#)]
79. Umemura T, Hasegawa R, Sai-Kato K, Nishikawa A, Furukawa F, Toyokum S, Uchida K, Inoue T, Kurokawa Y. Prevenzione da solfonato 2-mercaptoethane e N-acetilcisteina del danno ossidativo renale nei ratti trattati con ferrico nitrilotriacetato. *Jpn. J. Cancer Res.* 1996; 87 :. 882-886 [[PubMed](#)]
80. Angolo di CR. Terapie di chelazione per intossicazione da metalli. In: Chang LW, editore. *Tossicologia dei Metalli.* CRC Press; Boca Raton, FL, Stati Uniti d'America: 1996. pp 487-504..
81. Guha Mazumder DN, Ghoshal UC, Saha J, Santra A, De BK, Chatterjee A, S Dutta, Angolo CR, Centeno JA. Processo di acido succinico 2,3-dimercapto randomizzato placebo-controllato nella terapia di arsenicosi cronica a causa di bere acqua contaminata da arsenico sottosuolo. *Clin. Toxicol.* 1998; 36 :. 683-690 [[PubMed](#)]
82. Košťial K, Blanusa M, Plasek LJ, Samarzila M, MM Jones, Singh PK. Monoisoamyl- e mono-n-esil-meso-2,3-dimercaptosuccinate nel mobilitare Hg ²⁰³ ritenzione in relazione all'età di ratti e via di somministrazione. *J. Appl. Toxicol.* 2001; 15 :. 201-206 [[PubMed](#)]
83. Flora SJS, Saxena G, Mehta A. Inversione di piombo-indotta l'apoptosi neuronale da un trattamento di chelazione nei ratti: ruolo dei ROS e Ca intracellulare ²⁺. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 322 :. 108-116 [[PubMed](#)]
84. Cory-Slechta DA. Mobilitazione di piombo nel corso della terapia chelante DMSA e l'efficacia a lungo termine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1988; 246 :. 84-91 [[PubMed](#)]
85. Flora SJS, Saxena G. piombo induce stress ossidativo e alterazioni ematologiche e la loro risposta alla somministrazione combinata di calcio disodio EDTA chelante con un tiolo nei ratti. *J. Biochem. Mol.Toxicol.* 2004; 18 :. 221-233 [[PubMed](#)]
86. Mishra D, Mehta A, Flora SJS. Inversione di apoptosi epatica con la somministrazione combinata di DMSA e dei suoi analoghi in cavie: ruolo del glutatione e gli enzimi legati. *Chem. Res. Toxicol.* 2008; 21 :. 400-407 [[PubMed](#)]
87. Bhadauria S, Flora SJS. Risposta di arsenico indotto stress ossidativo, danno al DNA e lo squilibrio metallo della somministrazione combinata di DMSA e monoisoamyl DMSA durante avvelenamento da arsenico cronico nei ratti. *cella. Biol. Toxicol.* 2007; 23 :. 91-104 [[PubMed](#)]
88. Flora SJS, Mehta A, Rao PVL, Kannan GM, Bhaskar ASB, Dube SN, Pant BP. . Potenziale terapeutico di monoisoamyl e monometilici esteri di meso 2, acido 3-

- dimercaptosuccinico in arseniuro di gallio intossicato ratti *Tossicologia*. 2004; 195 :. 127-146 [[PubMed](#)]
89. Flora SJS, Saxena G, Gautam P, P Kaur, Gill KD. Piombo indotto stress ossidativo e alterazioni nel ammine biogene in diverse regioni del cervello di ratto e la loro risposta alla somministrazione combinata di DMSA e MiADMSA. *Chem. Biol. Interac.* 2007; 170 :. 209-220 [[PubMed](#)]
90. Flora SJS, Bhadauria S, Dhaked R, Pant SC. Arsenico indotta sangue e lo stress ossidativo del cervello e la sua risposta ad alcuni chelanti tiolo in ratti maschi. *Life Sci.* 2005; 77 :. 2324-2337 [[PubMed](#)]
91. Shi H, Shi X, Liu KJ. Meccanismo ossidativo di tossicità dell'arsenico e carcinogenesi. *Mol. Cella.Biochem.* 2004; 255 :. 67-78 [[PubMed](#)]
- . 92 Kumagai Y, Sumi D. Arsenico: Trasduzione del segnale, fattore di trascrizione, e biotrasformazione coinvolti nella risposta cellulare e la tossicità. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007; 47 :. 243-262[[PubMed](#)]
93. Hu Y, Jin X, Neve ET. Effetto di arsenico su fattore di trascrizione AP-1 e NF-kB DNA attività di legame e l'espressione genica correlata. *Toxicol. Lett.* 2002; 133 :. 33-45 [[PubMed](#)]
94. Pi J, Horiguchi S, Sun Y, Nikaido M, N Shimojo, Hayashi T. Un potenziale meccanismo per la riduzione di valore della formazione di ossido di azoto causata dall'esposizione prolungata per via orale di arseniato nei conigli. *Gratis Rad. Biol. Med.* 2003; 35 :. 102-113 [[PubMed](#)]
95. Rin K, K Kawaguchi, Yamanaka K, Tezuka M, N Oku, Okada pause S. DNA strand indotte da acido dimetilarsinico, un metabolita di arsenico inorganico, sono fortemente arricchite da radicali superossido. *Biol.Pharm. Bull.* 1995; 18 :. 45-58 [[PubMed](#)]
- . 96 Magos L. epidemiologica e gli aspetti sperimentali di cancerogenesi metallo:. proprietà fisico-chimiche, cinetica, e le specie attive *Environ. Salute Perspect.* 1991; 95 : 157-189. [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
97. Angeline SA, Jefferey LB, Maria MM, Eugene D, Mary GW, Joshua WH, Margaret RK. L'esposizione all'arsenico è associato riparazione del DNA diminuita in vitro ed in individui esposti a bere arsenico dell'acqua. *Environ. Salute Perspect.* 2006; 114 :. 1193-1198 [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
98. Wen-Chien C, Chunfa J, Andrew AK, JJ Richard, Michael AT, Chi VD. Ruolo della NADPH ossidasi di ossigeno reattive formazione delle specie di arsenico-indotta e citotossicità in cellule di leucemia mieloide.*Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004; 101 :. 4578-4583 [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
99. Schiller CM, Fowler BA, Bosco JS. Gli effetti di arsenico sull'attivazione della piruvato deidrogenasi.*Environ. Salute Perspect.* 1977; 19 : 205-207. [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
100. Nadia E, Garcia-Medina ME, Jimenez C, Marc C, Luz MM, Juan MD, Charles CH. Condizionata avversione sapore e il cervello espressione di Fos a seguito di esposizione ad arsenico. *Tossicologia*. 2007;235 :. 73-82 [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
101. Galan C, Garcia BL, Troyano A, Vilaboa NE, Fernandez C, Blas DE, Aller P. Il ruolo dell'ossidazione intracellulare nell'induzione della morte (apoptosi e necrosi) in cellule promonocytic umane trattate con induttori di stress (cadmio, calore, X -rays) *Eur. J. cellulare. Biol.* 2001; 80 :. 312-320 [[PubMed](#)]
102. Watanabe M, Henmi K, Ogawa K, generazione Suzuki T. Cadmio-dipendente di specie reattive dell'ossigeno e rotture del DNA mitocondriale in fotosintetici e non-fotosintetici ceppi di *Euglena gracilis*.*Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2003; 134 :. 227-234 [[PubMed](#)]

103. Casalino E, Calzaretti G, Sblano C, Landriscina C. molecolari meccanismi inibitori di enzimi antiossidanti nel ratto fegato e reni di cadmio. *Tossicologia*. 2002; 30 :. 37-50 [[PubMed](#)]
104. Waisberg M, Giuseppe P, Hale B, Beyersmann D. Meccanismi cellulari e molecolari di carcinogenesi cadmio. *Tossicologia*. 2003; 192 :. 95-117 [[PubMed](#)]
105. Watjen W, apoptosi Beyersmann D. cadmio-indotta nelle cellule di glioma C6: influenza di stress ossidativo. *Biometals*. 2004; 17 :. 65-78 [[PubMed](#)]
106. Ognjanovic BI, Pavlovic SZ, Maletic SD, Zikic RV, Stajn AS, Radojicic RM, Saicic ZS, Petrovic VM. Influenza protettiva della vitamina E sul sistema di difesa antiossidante nel sangue dei ratti trattati con cadmio. *Physiol. Res*. 2003; 52 : 563-570. [[PubMed](#)]
107. Quig D. cisteina il metabolismo e la tossicità dei metalli. *Alter. Med. Rev*. 1998; 3 :. 262-270 [[PubMed](#)]
108. Flora SJS. Componenti nutrizionali modificare l'assorbimento del metallo, la risposta tossici e terapia chelante. *J. Nutri. Environ. Med*. 2002; 12 : 51-65.
109. Pande M, Flora SJS. Piombo danno ossidativo indotto e la sua risposta alla somministrazione combinata di α -lipoico e succimers nei ratti. *Tossicologia*. 2002; 177 :. 187-196 [[PubMed](#)]
110. Gautam P, Flora SJS. Supplementazione orale di gossypin durante l'esposizione al piombo protegge alterazione nella sintesi dell'eme percorso e il cervello lo stress ossidativo nei ratti. *Nutrition*. 2010; 26 :. 563-570 [[PubMed](#)]
111. Pachauri V, Saxena G, Mehta A, D Mishra, Flora SJS. La terapia chelante combinatoria abroga neurodegenerazione piombo-indotta nei ratti. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2009; 240 :. 255-264 [[PubMed](#)]
112. Flora SJS, Pande M, Bhadauria S, Kannan GM. La somministrazione combinata di taurina e meso 2, acido 3-dimercaptosuccinic nel trattamento di intossicazione da piombo cronica nei ratti. *Hum. Exp. Toxicol*. 2004; 23 :. 157-166 [[PubMed](#)]
113. Flora SJS, Chouhan S, Kannan GM, Mittal M, Swarnakar H. la somministrazione combinata di taurina e monoisoamyl DMSA protegge arsenico indotta danno ossidativo nei ratti. *Oxidat. Med. Cella. Lungo*. 2008; 1 :. 39-45 [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
114. Banner W, Koch M, Capin DM, Hopf SB, Chang S, Tong TG. Terapia chelante Sperimentale di cromo, piombo, e boro intossicazione con N-acetilcisteina ed altri composti. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1986; 83 :. 142-147 [[PubMed](#)]
115. Flora SJS. Arsenico indotto stress ossidativo e la sua reversibilità seguito combinati somministrazione di N-acetilcisteina e acido meso-2,3-dimercaptosuccinico nei ratti. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 1999; 26 :. 865-869 [[PubMed](#)]
116. Pande M, Mehta A, Pant BP, Flora SJS. La somministrazione combinata di un agente chelante e un antiossidante nella prevenzione e nel trattamento di piombo intossicazione acuta nel ratto. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2001; 9 :. 173-184 [[PubMed](#)]
117. Mittal M, Flora SJS. Effetti di esposizione individuale e combinata di arsenito di sodio e fluoruro di sodio sullo stress ossidativo dei tessuti, i livelli di arsenico e fluoro nei topi maschi. *Chem. Biol. Interagisci*. 2006; 162 :. 128-139 [[PubMed](#)]
118. Bhatt K, Flora SJS. Oral co-somministrazione di α - lipoico, quercetina e captopril previene la tossicità arseniuro di gallio nei ratti. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2009; 240 :. 236-244 [[PubMed](#)]
119. Saxena G, Flora SJS. Le variazioni di cervello ammine biogene e biosintesi heme- e la loro risposta alla somministrazione combinata di succimers e Centella asiatica in piombo avvelenato ratti. *J. Pharm. Pharmacol*. 2006; 58 :. 547-559 [[PubMed](#)]
120. Flora SJS, Singh S, Tandon SK. Di chelazione in intossicazione da metalli XVIII: Combinato effetti di tiamina e di calcio disodico versenate sulla tossicità del piombo. *Life Sci*. 1986; 38 : 67-71. [[PubMed](#)]

121. Flora SJS. Influenza della supplementazione simultanea di zinco e rame durante la chelazione del piombo nei ratti. *Hum. Exp. Toxicol.* 1991; 10 :. 331-336 [[PubMed](#)]
122. Flora SJS, Bhattacharya R, Sachan SRS. Dose effetti dipendenti della supplementazione di zinco durante il trattamento di chelazione di intossicazione da piombo nei ratti. *Pharmacol. Toxicol.* 1994; 74 :. 330-333 [[PubMed](#)]
123. Flora SJS, Tandon SK. . Gli effetti benefici della supplementazione di zinco durante il trattamento di chelazione di intossicazione da piombo nei ratti *Tossicologia.* 1990; 64 : 129-139. [[PubMed](#)]
124. Modi M, Pathak U, Kalia K, Flora SJS. Studi antagonismo Arsenico con monoisoamyl DMSA e zinco nei topi maschi. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2005; 19 :. 131-138 [[PubMed](#)]
125. Paul PC, Misbahuddin M, Ahmed ANN, Dewan ZF, Mannan MA. L'accumulo di arsenico nei tessuti di ratti con deficit di ferro. *Toxicol. Lett.* 2000; 135 :. 193-197 [[PubMed](#)]
126. Flora SJS, Singh S, Tandon SK. Tiamina e zinco nella prevenzione o terapia della intossicazione da piombo. *J. Inter. Med. Res.* 1989; 17 : 68-75. [[PubMed](#)]
127. Cerklewski FL. Effetto post-assorbente ad aumentato di zinco nella dieta sulla tossicità e la rimozione del piombo tessuti nei ratti. *J. Nutr.* 1984; 114 :. 550-554 [[PubMed](#)]
128. Kreppel H, J Liu, Liu Y, Reichl FX, Klaassen CD. Zinco-indotta tolleranza arsenito nei topi. *Fondo.Appl. Toxicol.* 1994; 23 :. 32-37 [[PubMed](#)]
129. Flora SJS, Gubrelay U, Kannan GM, Mathur R. Effetto della supplementazione di zinco durante la chelazione amministrazione agente in cadmio intossicazione nei ratti. *J. Appl. Toxicol.* 1998; 18 :. 357-362[[PubMed](#)]
130. Jones MM, Singh PK, Gale GR, Atkins LM, Smith AB. Esteri di acido meso dimercaptosuccinico come agente di cadmio mobilitazione. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1988; 95 :. 507-514 [[PubMed](#)]
131. Schroeter H, Boyd C, Spencer GPE, RJ Williams, Cadenas E, segnalazione Rice-Evans C. MAPK nella neurodegenerazione: influenze di flavonoidi e di ossido di azoto. *Neurobiol. Aging.* 2002; 23 :. 861-880 [[PubMed](#)]
132. Mishra D, Flora SJS. Amministrazione quercetina durante la terapia chelante protegge arsenico stress ossidativo indotto nel topo. *Biol. Trace Elem. Res.* 2008; 122 : 137-147. [[PubMed](#)]
133. Tandon SK, Singh S, Prasad S, Khandekar K, Dwivedi VK, Chatterjee M, Mathur N. Storno cadmio stress ossidativo indotto da agenti chelanti, antiossidanti o la loro combinazione nel ratto. *Toxicol. Lett.* 2003;145 :. 211-217 [[PubMed](#)]
134. Shaikh ZA, Zaman K, Tang W, Thanhtam ZV. Trattamento di nefrotossicità cronica da cadmio N acetil cisteina. *Toxicol. Lett.* 1999; 104 :. 137-142 [[PubMed](#)]
135. Kadima W, Rabenstein DL. Studi di risonanza magnetica nucleare della chimica soluzione di complessi metallici. Complessi ligando misti di cadmio, acido nitrilotriacetico, glutatione, e ligandi affini. *J. Inorg.Biochem.* 1990; 38 :. 277-288 [[PubMed](#)]
136. Nagasaki H, Nakano H, K Boudjeina, Jaeck D, Alexandre E, Baek Y, Kitamura N, M Yamaguchi, Kumada K. Efficacia di preconditionamento con N -acetylcysteine contro il danno da riperfusione dopo una prolungata ischemia fredda nei ratti fegato in cui ha avuto glutatione stato ridotto di buthionine sulphoximine.*Eur. J. Surg.* 1998; 164 :. 139-146 [[PubMed](#)]
137. Kazantzis G. Diagnosi e trattamento dei metalli aspetto avvelenamento generale. In: Friberg G, Nordberg GF, Vouk VB, redattori. *Manuale per la tossicologia dei metalli.* Elsevier; Amsterdam, Paesi Bassi: 1990. pp 302-317..

- . 138 Finkelstein Y, Markowitz M, J. Rosen basso livello di piombo neurotossicità indotta nei bambini: un aggiornamento sugli effetti sul sistema nervoso centrale. *fr. Res. Rev.* 1998; 27 :. 168-176 [[PubMed](#)]
139. Prevenzione avvelenamento da piombo nei bambini piccoli: una dichiarazione dai Centers for Disease Control di Atlanta, GA Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie; Atlanta, GA, USA: 1991.
140. Jaffe EK. Porphobilinogen sintasi, la prima fonte di eme asimmetria. *J. Bioenerg. Biomembra.* 1995; 27: . 169-179 [[PubMed](#)]
141. Wetmur JG. Influenza della δ -aminolevulinico umana polimorfismo deidratasi comune sul carico corporeo di piombo. *Environ. Hlth. Perspect.* 1994; 102 :. 215-219 [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
142. Gurer H, Ozgunes H, Neal R, Spitz DR, effetti Ercal N. antiossidanti di N-acetil cisteina e succimer nei globuli rossi da piombo esposto ratti. *Tossicologia.* 1998; 128 :. 181-189 [[PubMed](#)]
143. Sandhir R, Gill KD. Effetti del piombo sulla perossidazione lipidica nel fegato di ratto. *Biol. Trace Elem. Res.* 1995; 48 : 91-97. [[PubMed](#)]
144. Flora SJS. Piombo nell'ambiente: Prevenzione e trattamento *J. Environ. Biol.* 2002; 23 : 29-44.
145. Stohs ST, meccanismo Bagchi D. ossidativo nella tossicità di ioni metallici. *libero Rad. Biol. Med.* 1995; 18 :. 321-336 [[PubMed](#)]
146. Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. metalli tossici e parte lo stress ossidativo: I meccanismi coinvolti in metallo-indotta danno ossidativo. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001; 1 :. 529-539 [[PubMed](#)]
147. Flora SJS, Pant BP, Tripathi N, Kannan GM, Jaiswal DK. Distribuzione di arsenico da diesteri di meso 2, acido 3-dimercaptosuccinico durante l'intossicazione subcronica nei ratti. *J. Occup. Salute.* 1997; 39 : 119-123.
148. Ercal N, Treratphan P, Hammond TC, Mathews RH, Grannemann NH, Spitz DR. In vivo indici di stress ossidativo in piombo esposti topi C57BL / 6 sono ridotte mediante trattamento con acido meso-2,3-dimercaptosuccinico o N-acetil cisteina. *Gratis Rad. Biol. Med.* 1996; 21 :. 157-161 [[PubMed](#)]
149. Zhang J, Wang XF, Lu ZB, Liu NO, Zhao BL. Gli effetti della meso-2,3-dimercaptosuccinico acido e procianidine oligomeriche sulla neurotossicità acuta piombo nell'ippocampo di ratto. *Gratis Rad. Biol. Med.* 2004; 37 :. 1037-1050 [[PubMed](#)]
150. ATSDR tossicologiche Profilo per arsenico. US Public Health Service; Atlanta, GA, USA: 2000. Agenzia per le sostanze tossiche e registro delle malattie, ATSDR / PB / 2000/108021.
151. Duxbury JM, Mayer AB, Lauren JG, gli aspetti della catena di Hassan N. alimentari di contaminazione da arsenico in Bangladesh: effetti sulla qualità e la produttività del riso *J. Environ. Sci. Hlth. Un Tox. Hazard Sost. Environ. Eng.* 2003; 38 :. 61-69 [[PubMed](#)]
152. Smedley PL, DG Kinniburgh. Una revisione della fonte, il comportamento e la distribuzione di arsenico nelle acque naturali. *Appl. Geochem.* 2001; 17 : 517-568.
153. relazione di sintesi delle Nazioni Unite, arsenico in acqua potabile. delle Nazioni Unite; Ginevra, Svizzera: 2001.
154. Smith AH, Arroyo AP, Mazumdar DN. Arsenico indotta lesioni cutanee tra Atacameño persone nel nord del Cile, nonostante una buona alimentazione e secoli di esposizione. *Environ. Hea. Perspect.* 2000; 108 :. 617-620 [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
155. Tchounwou PB, Patlolla AK, Centeno JA. Effetti sulla salute cancerogeni e sistemici associati con l'arsenico l'esposizione a una revisione critica. *Toxicol. Pathol.* 2003; 31 :. 575-588 [[PubMed](#)]

156. Chowdhury Regno Unito, Biswas BK, Chowdhury TR, Samanta G, Mandal BK, Basu GC, Chanda CR, LODH D, Saha KC, Mukherjee SK, Roy S, Kabir S, Quamruzzaman Q, Chakraborti D. acque sotterranee contaminazione da arsenico in Bangladesh e West Bengal, India. Environ. Hlth. Perspect. 2000;108 :. 393-397 [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
157. . meccanismi molecolari della trasformazione cellulare ed effetti chemioterapici: Bode AM, Dong Z. Il paradosso di arsenico Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2002; 42 :. 5-24 [[PubMed](#)]
158. Wang YP, Zhu HG, Zhang ZY. Studio preliminare sul triossido di arsenico indotta l'apoptosi delle cellule Tca8113. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2002; 11 : 343-345. [[PubMed](#)]
159. Gubrelay U, Mathur R, Flora SJS. Il trattamento di avvelenamento da arsenico:. Un aggiornamento Ind.J. Pharmacol. 1998; 30 : 209-217.
160. Guha Mazumder DN, Ghoshal UC, Saha J, Santra A, De BK, Chatterjee A, S Dutta, Angolo CR, Centeno JA. Randomizzato, controllato con placebo, di acido 2,3-dimercaptosuccinico nella terapia di arsenicosi cronica a causa di acqua potabile contaminata da arsenico sottosuolo. J. Toxicol. Clin. Toxicol.1998; 36 :. 683-690 [[PubMed](#)]
161. Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H, Nishijo M, Honda R, Kobayashi E, Dochi M, Nogawa K. L'emivita biologica di cadmio nelle urine degli abitanti dopo la cessazione di esposizione al cadmio.Biomarkers. 2009; 14 : 77 -81. [[PubMed](#)]
162. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellempgaard A, Helmuert U, Linbald R, McCredie M, Adami U. internazionale di studio sul carcinoma a cellule renali. IV. Occupazione. Int. J. Cancer. 1995; 61 :. 601-605 [[PubMed](#)]
163. Waalkes MP, Misra RR. Cadmio cancerogenicità e genotossicità. In: Chang L, editore. Tossicologia dei Metalli. CRC Press; Boca Raton, FL, Stati Uniti d'America: 1996. pp 231-244..
164. Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro monografie sulla valutazione dei rischi per l'uomo cancerogeno. Vol. Pubblicazioni 58. IARC Scientific; Lione, Francia: 1993. IARC, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, berillio, cadmio, mercurio, e le esposizioni nel settore della produzione del vetro;pp. 119-237.
165. Goyer RA, Cherian MG. Effetti renali di metalli. In: Goyer RA, Klaassen CD, Waalkes MP, redattori.Metallo Tossicologia. Academic Press; San Diego, CA, Stati Uniti d'America: 1995. pp 389-412..
166. Sheweita SA. Cambiamenti metallo indotta pesanti nei livelli di glutazione e glutazione reductasi / glutazione S-transferasi nel fegato di topi maschi. Int. J. Toxicol. 1998; 17 : 383-392.
167. Kelley C, Sargent DE, Uno JK. Cadmio agenti terapeutici. Curr. Pharm. Des. 1999; 5 :. 229-240[[PubMed](#)]
168. Liu F, Jan KY. Danno al DNA in cellule endoteliali aortiche bovine arsenite- e cadmio trattato. Radic libero. Biol. Med. 2000; 28 :. 55-63 [[PubMed](#)]
169. Bagchi D, Vuchetich PJ, Bagchi M, Hassoun EA, Tran MX, Tang L, Stohs SJ. L'induzione di stress ossidativo con la somministrazione cronica di bicromato di sodio e cloruro di cadmio ai ratti. Radic libero.Biol. Med. 1997; 22 :. 471-478 [[PubMed](#)]
170. Shaikh ZA, Vu TT, lo stress ossidativo Zaman K. come un meccanismo di epatotossicità indotta da cadmio cronica e la tossicità renale e la protezione dagli antiossidanti. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1999; 154 :. 256-263 [[PubMed](#)]
171. Ramirez DC, Gimenez MS. L'induzione di cambiamenti redox, ossido nitrico sintasi inducibile e della cicloossigenasi-2 in caso di esposizione al cadmio cronica in macrofagi peritoneali di topo. Toxicol. Lett.2003; 145 :. 121-132 [[PubMed](#)]

172. Waisberg M, Giuseppe P, Hale B, Beyersmann D. Meccanismi cellulari e molecolari di carcinogenesi cadmio. *Tossicologia*. 2003; 192 :. 95-117 [[PubMed](#)]
173. Yamano T, DeCicco LA, Rikans LE. Attenuazione del danno epatico cadmio-indotta in senescente maschi Fischer 344 ratti: ruolo delle cellule di Kupffer e citochine infiammatorie. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*2000; 162 :. 68-75 [[PubMed](#)]
174. Belyaeva EA, Dymkowska D, Wieckowski MR, Wojtczak L. I mitocondri come un obiettivo importante nella tossicità dei metalli pesanti nel ratto epatoma AS-30D cellule. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*2008; 231 :. 34-42 [[PubMed](#)]
175. Dorta DJ, Leite S, DeMarco KC, Prado IM, Rodrigues T, Mingatto FE, Uyemura SA, Santos AC, Curti C. Una proposta di sequenza di eventi per cadmio indotta insufficienza mitocondriale. *J. Inorg.Biochem.* 2003; 97 :. 251-257 [[PubMed](#)]
176. Ali MM, Lal B, Mathur N, Chandra SV. Tossicità comportamentale di cadmio nei ratti in relazione al livello di nutrizione proteine. *Nutr. Res.* 1991; 11 : 325.
177. Klaassen CD, Liu J. ruolo di metallothioneina in epatotossicità indotta da cadmio e nefrotossicità. *Drug Metab. Rev.* 1997; 29 :. 79-102 [[PubMed](#)]
178. Amler S. mercurio liquido:. un giocattolo velenoso *Contemp. Pediatr.* 2002; 19 : 37-56.
179. Risher JF, nichel RA, Amler SN. Avvelenamento da mercurio elementare in contesti professionali e residenziali:. Due casi di studio *Int. J. Hyg. Environ. Hlth.* 2003; 206 :. 371-379 [[PubMed](#)]
180. Patterson JE, Weissberg BG, Dennison PJ. Mercurio in respiro umano dalle amalgame dentali. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 1985; 34 :. 459-468 [[PubMed](#)]
181. Bjorkman L, Lundekvam BF, Laegreid T, Bertelsen BI, Morild io, Lilleng P. Mercurio in cervello umano, sangue, muscoli e unghie dei piedi in relazione all'esposizione:. uno studio autopsia *Environ. Salute.*2007; 6 :. 30 [[PMC articolo libero](#)] [[PubMed](#)]
182. Goyer RA, Clarkson TW. Gli effetti tossici di metalli. In: Klaassen CD, editore. *Casarett & Doull di Tossicologia: la base di veleni*. 6 ° ed. McGraw-Hill; New York, NY, USA: 2001. pp 822-826..
183. Geier DA, Sykes LK, Geier MR. Una revisione di thimerosal (mertiolato) e il suo prodotto di degradazione di mercurio etilico: specifiche considerazioni storiche riguardanti la sicurezza e l'efficacia. *J.Toxicol. Environ. Salute B Crit. Rev.* 2007; 10 :. 575-596 [[PubMed](#)]
184. Clarkson TW. La farmacologia dei composti di mercurio. *Ann. Rev. Pharmacol.* 1972; 12 :. 375-406[[PubMed](#)]
185. Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Esposizione al mercurio da "argento" otturazioni dentali: evidenze emerse in discussione un paradigma tradizionale dentale. *FASEB J.* 1995; 9 :. 504-508 [[PubMed](#)]
186. Hultberg B, Anderson A, Isaksson A. Interazione di metalli e tioli in danno cellulare e la distribuzione glutatione: potenziamento della tossicità del mercurio ditiotreitolo. *Tossicologia*. 2001; 156 :. 93-100[[PubMed](#)]
187. McGoldrick TA, blocco AE, Rodilla V, Hawksworth GM. Renale cisteina coniugato CS liasi mediata tossicità di alcheni alogenati in colture primarie di cellule tubulari prossimali umane e di ratto. *Arch. Toxicol.*2003; 77 :. 365-370 [[PubMed](#)]
188. Gonzalez P, Dominique Y, Massabuau JC, Boudou A, Bourdineaud JP. Effetti comparativi di mercurio nella dieta metile sull'espressione genica nel fegato, muscolo scheletrico, e il cervello del pesce zebra (*Danio rerio*) *Environ. Sci. Technol* 2005; 39 : 3972-3980. [[PubMed](#)]
189. Sarafian TA, Bredesen DE, Verity MA. Resistenza cellulare al metilmercurio. *Neurotoxicology.* 1996;17 :. 27-36 [[PubMed](#)]

190. Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Košťial K. chelanti come antidoti di tossicità del metallo: Aspetti terapeutici e sperimentali *Curr. Med. Chem.* 2005; 12 :. 2771-2794 [[PubMed](#)]
191. Gonzalez Ramirez-D, Zuniga-Charles M, Narro-Juarez A, Molina-Recio Y, Hurlbut KM, Dart RC, Aposhian HV. DMPS (2,3-dimercaptopropane-1-solfonato, dimaval) diminuisce il carico corporeo di mercurio negli esseri umani esposti al cloruro mercurioso. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 287 :. 8-12 [[PubMed](#)]
192. Lund ME, Striscione W, Jr, Clarkson TW, Berlino M. Trattamento acuto di metilmercurio ingestione mediante emodialisi con N-acetilcisteina (Mucomyst) infusione e solfonato 2,3-dimercaptopropane. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1984; 22 :. 31-49 [[PubMed](#)]
193. Rasmussen M, Folsom AR, Catellier DJ, Tsai M, Garg U, Eckfeldt JH. Uno studio prospettico di malattia coronarica e il gene emocromatosi (HFE) C282Y mutazione: la Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) studio. *Atherosclerosis.* 2001; 154 : 739-746. [[PubMed](#)]
194. Parikkila S, Niemela O, Savolainen ER, Koistinen P. HFE mutazione non tengono conto di sovraccarico di ferro trasfusional in pazienti con leucemia mieloide acuta. *Trasfusionale.* 2001; 41 :. 828-831 [[PubMed](#)]
195. Berg D, Gerlach M, Youdim MB, doppia KL, Zecca L, P Riederer, Becker G. Cervello percorsi di ferro e la loro rilevanza per il morbo di Parkinson. *J. Neurochem.* 2001; 79 :. 225-236 [[PubMed](#)]
196. Li J, Zhu Y, Singhal DP. HFE gene mutazione in pazienti con artrite reumatoide. *J. Rheumatol.* 2000; 27:. 2074-2077 [[PubMed](#)]
197. Tenenbein M. epatotossicità in ferro avvelenamento acuto. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2001; 39 :. 721-726 [[PubMed](#)]
198. Salahudeen AK, Oliver B, Bower JD, Roberts LJ. Aumento plasma esterificato F2-isoprostani dopo infusione di ferro per via endovenosa nei pazienti in emodialisi. *Kidney Int.* 2001; 11 :. 539-549 [[PubMed](#)]
199. Ponka P, Tenenbein M, Eaton JW. Ferro. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L, redattori. *Manuale per la tossicologia dei metalli.* 3rd ed. Academic Press; San Diego, CA, Stati Uniti d'America: 2007. pp 577-598..
200. Kontoghiorghes GJ. L'efficacia comparativa e la tossicità di desferioxamine, deferiprone e altri ferro e alluminio farmaci chelanti. *Toxicol. Lett.* 1995; 80 :. 1-18 [[PubMed](#)]
201. Kontoghiorghes GJ, Kolnagou A. Efficace nuovo trattamento del sovraccarico di ferro nel lassaemia utilizzando il protocollo terapia di combinazione ICOC del deferiprone (L1) e deferoxamina e di nuovi farmaci chelanti. *Haematologica.* 2006; 91 :. 34-35 [[PubMed](#)]
202. Stumpf JL. Deferasirox. *Am. J. Salute Syst. Pharm.* 2007; 64 :. 606-616 [[PubMed](#)]
203. Flora SJS, Mittal M, Mehta A. metalli pesanti indotto stress ossidativo e la sua possibile inversione di terapia chelante. *Ind. J. Med. Res.* 2008; 128 : 501-523. [[PubMed](#)]
204. Pachauri P, G Saxena, Mehta A, D Mishra, Flora SJS. La terapia chelante combinatoria abroga portano neurodegenerazione indotta nei ratti. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 240 :. 255-265 [[PubMed](#)]
205. Flora SJS, Pande M, effetto Mehta A. benefico della somministrazione combinata di alcuni antiossidanti naturali (vitamine) e chelanti tiolici nel trattamento di intossicazione da piombo cronica. *Chem. Biol. Inter.* 2003; 145 :. 267-280 [[PubMed](#)]
206. Pande M, Flora SJS. Piombo danno ossidativo indotto e la sua risposta alla somministrazione combinata di acido α -lipoico e succimers nei ratti. *Tossicologia.* 2002; 177 :. 187-196 [[PubMed](#)]
207. Kannan GM, Flora SJS. La somministrazione combinata di n-acetil cisteina e monoisoamyl DMSA sullo stress ossidativo dei tessuti durante la terapia chelante arsenico. *Biol. Trace Elem. Res.* 2006; 110 : 43-59. [[PubMed](#)]

208. Modi M, Flora SJS. Combinata somministrazione di ferro e monoisoamyl DMSA nel trattamento di intossicazione da arsenico cronica nei topi. *cella. Biol. Toxicol.* 2007; 23 :. 429-443 [[PubMed](#)]

209. Saxena G, Flora SJS. Le variazioni di cervello ammine biogene e biosintesi heme- e la loro risposta alla somministrazione combinata di succimer e Centella asiatica in piombo avvelenato ratti. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58 :. 547-559 [[PubMed](#)]

210. Mishra D, R Gupta, Pant SC, Kushwah P, Satish HT, Flora SJS. Potenziale terapeutico della somministrazione combinata di MiADMSA e Moringa oleifera semi di polvere di arsenico stress ossidativo indotto e distribuzione del metallo nel topo. *Toxicol. Meccanismo Meth.* 2008; 19 :. 169-182 [[PubMed](#)]

211. Flora SJS, Mehta A, Gupta R. Prevenzione di apoptosi epatica arsenico indotta dalla somministrazione concomitante di estratti di aglio nei topi. *Chem. Biol. Inter.* 2009; 177 :. 227-233 [[PubMed](#)]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922724/?tool=pubmed>
(www.interscience.wiley.com).DOI