

**ПРИМЕНЕНИЕ ЭТАНОЛА И ИНГИБИТОРА
АЛКОГОЛЬДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ ЭФИРАМИ
ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ**

Бонитенко Е.Ю., Бонитенко Ю.Ю.

Федеральное учреждение науки «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург,
Федеральное государственное учреждение здравоохранения
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России», Санкт-Петербург

Бонитенко Евгений Юрьевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1, тел. (812) 365-06-80

Резюме. В эксперименте на самцах белых крыс, отравленных метиловым и этиловым эфирами этиленгликоля (целлозольвами – ЦЗ), изучено влияние этанола, амида изовалериановой кислоты (АИК), а также их сочетаний на токсичность, концентрацию ядов, их кислотных метаболитов и показатели КОС крови. Установлено, что этанол, АИК, их последовательное и одновременное применение вызывали повышение концентрации ЦЗ, увеличение их ЛД₅₀ и падение уровней соответствующих алкоксикислот в крови. АИК практически устранял сдвиги КОС, а этанол слабо влиял на эти показатели. При последовательном введении (Эт → АИК) отмечено достоверное увеличение ЛД₅₀ ЦЗ по сравнению с этанолом, а при одновременном (Эт + АИК) – по сравнению с введением только АИК. Высокие дозы АИК (500 мг/кг) были эффективнее стандартных (250 мг/кг), а также высоких доз этанола. Обсуждаются механизмы действия изучавшихся и веществ и перспективы антидотной терапии отравлений ЦЗ.

Ключевые слова: отравления острые, отравления целлозольвами, антидотная терапия, этанол, амид изовалериановой кислоты

E.Yu. Bonitenko, Yu.Yu. Bonitenko

The ethanol and inhibitor of alcohol dehydrogenase efficacy at the ethylene glycol ethers poisons

Federal State Science Institution «The Institute of toxicology»
FMBA Russian Federation, St-Petersburg,
Federal State Institute of Public Health
«The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine»
EMERCOM of Russia, St-Petersburg

Abstract. The study was done on male rats with methyl and ethyl ethers (cellosolves – CS) of ethylene glycol poisons. The impact of ethanol, amide of iso-valerian acid (AIA) and its combination on poisons toxicity, blood concentrations and acid-base status were studied. It was show that ethanol, amide of iso-valerian acid and its simultaneous or sequential combination can lead to CS blood concentration and lethal dose level increasing, alcoacid blood decreasing. The AIA prevented acid-base disturbance, but the ethanol did not affect it. The sequential combination led to CS lethal dose increasing more than only ethanol administration. The simultaneous combination led to CS lethal dose increasing more than only AIA administration. The high AIA doses (500 mg/kg) were more effective than AIA standard doses (250 mg/kg) and high ethanol doses. The mechanism of action of studied substances and perspective of antidote treatment are discussed.

Key words: acute poison, cellosolves poison, antidote treatment, ethanol, amide of iso-valerian acid.

ВВЕДЕНИЕ

Простые эфиры этиленгликоля (ЭГ) или целлозольвы (ЦЗ) находят широкое применение в промышленности, сельском хозяйстве, на транспорте, в быту, в качестве исходных продуктов для органического синтеза, технических, бытовых жидкостей (некоррозивных антифризов, антиобледенителей, антикристаллизационных добавок к моторным топливам, стеклоочистителей, пятновыводителей, растворителей и т.д.). Наиболее широко используются низшие эфиры ЭГ (метилловый и этиловый), соответственно метил- и этилцеллозольвы (МЦ и ЭЦ). Годовое производство этих веществ в развитых странах достигает сотен тысяч тонн.

Целлозольвы, в сравнении с этиленгликолем, обладают большей летучестью и способны вызывать отравления человека не только после приема внутрь (как правило, в качестве суррогатов алкоголя), но и перкутанно, а также вследствие ингаляции паров (Бонитенко Е.Ю. и др., 2003; Элленхорн Дж.М., 2003; Medinsky et al., 1992). По токсичности целлозольвы превосходят ЭГ, причем их ядовитость нарастает с увеличением молекулярной массы, за исключением МЦ, более ядовитого, чем ЭЦ (Сапармамедов Э., 1974). Отравления ЦЗ по частоте уступают интоксикациям, вызванным ЭГ, однако и эти соединения способны вызывать групповые и массовые отравления, которые характеризуются значительной тяжестью пострадавших, высокой вероятностью инвалидизации и возможностью летального исхода (Бонитенко Ю.Ю. и др., 1991; Бонитенко Е.Ю. и др., 2003).

Токсикодинамику ЦЗ связывают не столько с действием неизмененных молекул этих соединений, сколько с эффектами, опосредованными продуктами их биотрансформации. Вероятны два пути метаболизма ЦЗ – разрыв (гидролиз) эфирной связи и окисление спиртовой группировки. В настоящее время считается, что возможны оба эти варианта (Элленхорн Дж.М., 2003), однако преобладающим является окисление спиртовой группировки – в биосредах при отравлениях ЦЗ обнаруживаются значительные концентрации соответствующего алкоксиацетата (Бонитенко Е.Ю., 1995; Groeseneken D. et al 1986, 1987). Первая фаза подобного процесса (ЦЗ → алкоксиальдегид → алкоксикислота) должна контролироваться алкогольметаболизирующими ферментами, прежде всего алкогольдегидрогеназой (АДГ) Это положение послужило основанием для изучения этанола и ингибитора АДГ в качестве веществ, способных подавлять биотрансформацию ЦЗ. Результаты применения этанола и ингибиторов АДГ (амида изовалериановой кислоты (АИК), 4-метилпиразола) подтвердили предположение о ключевой роли этого фермента в метаболизме ЦЗ и об образовании в процессе

биотрансформации этих веществ более токсичных соединений – токсификации (Бонитенко Е.Ю. и др., 2003).

В то же время, некоторые аспекты антидотной терапии интоксикаций целлозольвами изучены недостаточно. Это в первую очередь относится к сравнительной оценке эффективности изолированного и сочетанного применения этанола и ингибитора АДГ при острых отравлениях метил- и этилцеллозольвами.

Цель исследования: изучить влияние изолированного и сочетанного применения этанола и амида изовалериановой кислоты на токсичность МЦ и ЭЦ, содержание ядов и их метаболитов – метокси- (МУК) и этоксиуксусных (ЭУК) кислот и показателей КОС в крови животных с острыми пероральными отравлениями целлозольвами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводились на самцах беспородных белых крыс, массой 140 – 180 г, содержащихся на свободном водном режиме и стандартной диете вивария. МЦ и ЭЦ вводились однократно внутривентрикулярно в нарастающих (для определения ЛД₅₀) и фиксированных (1,5 ЛД₅₀) дозах для изучения изменений концентраций целлозольвов, соответствующих им алкоксикислот (МУК и ЭУК), а также показателей КОС артериальной крови. Животные контрольной группы получали только ЦЗ и физиологический раствор в дозах, равных объемам антидотных средств, вводимых в опытных группах.

Животным опытных групп через час после ЦЗ начинали внутрибрюшинное введение антидотов, продолжавшееся в течение суток: в первой группе только этанол, во второй – только АИК, в третьей – этанол, затем АИК (Эт → АИК), в четвертой (Эт + АИК) эти вещества вводили одновременно. Этанол в первой опытной группе применяли (в 30 % растворе) по схеме обеспечивающей его концентрацию в крови не ниже 25 ммоль/л (в предварительной серии опытов было установлено, что снижение доз этанола на 25 % вызывало соответствующее уменьшение его концентраций в крови и защитного эффекта). АИК во всех опытных группах (кроме получавшей только этанол) вводили в разовой дозе 250 мг/кг через 6 часов. Лишь в одной опытной группе при изучении летальности разовые дозы АИК составляли 500 мг/кг. В группе Эт → АИК через час после ЦЗ вводили этанол (2 мл/кг), инъекцию в той же дозе повторяли через 4 часа, а затем через 6 часов после яда переходили на введение АИК, повторяя его инъекции еще дважды – через 6 и 12 часов. В группе Эт + АИК мы изменили схему применения этанола, использованную в первой опытной группе, поскольку на фоне АИК концентрация этанола в крови прогрессивно нарастала, достигая уровней 80 – 100 ммоль/л, что приводило к

гибели животных от острого отравления этиловым спиртом. Поэтому в данной группе использована схема введения этанола (1,5 – 1,0 – 0,75 – 0,75 – 0,5 мл/кг), обеспечивающая концентрации спирта в крови на уровне 25 – 40 ммоль/л в течение первых суток.

Содержание этанола, МЦ, ЭЦ, МУК и ЭУК в крови определяли с помощью газожидкостной хроматографии. Для целлозольвов и их кислотных метаболитов использована оригинальная методика, позволяющая провести в одной биопrobe одновременное определение исходного вещества и соответствующей оксиуксусной кислоты. Для перевода оксикислот в газовую фазу использован принцип межфазового катализа путем их метилирования с помощью йодистого метила (в качестве катализатора применяли тетраметиламмоний, реакция протекала в щелочной среде, за счет добавления раствора аммиака). Исследованию подвергалась паро-газовая фаза, которую вводили в испаритель газового хроматографа с ионизационно-пламенным детектором. Использовали стеклянную колонку, длиной 3,3 м. и внутренним диаметром 3 мм; неподвижная фаза – Рогарак-Р, газ-носитель – гелий; скорость подачи гелия и водорода – 30 мл/мин., воздуха – 300 мл/мин; температура колонки – 160°C, испарителя и детектора – 180°C. Идентификацию веществ проводили по абсолютному времени удерживания, количественное определение – с помощью внутренних стандартов (Бонитенко Е.Ю. и др., 2003).

Показатели КОС и газы крови определяли с помощью анализатора ABL-300, Radiometr, Copenhagen. ЛД₅₀ вычисляли методом пробит-анализа наименьших квадратов кривых летальности (Прозоровский В.Б., 1980). Эффект антидотов оценивали по изменению показателей ЛД₅₀ и коэффициенту защиты (КЗ – ЛД₅₀ опыта/ЛД₅₀ контроля). Обработку результатов проводили с помощью стандартных компьютерных программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение ядов и их метаболитов в крови (Табл.1) показало, что все использованные в работе препараты и их сочетания приводят к существенному увеличению концентраций ЭЦ и МЦ ($p < 0,001$), а также достоверному снижению уровней метокси- и этоксиацетата ($p < 0,001$) в крови животных, отравленных 1,5 ЛД₅₀ соответствующих целлозольвов, что свидетельствует об эффективном торможении биотрансформации исходных соединений. В то же время, при сравнении между собой групп, в которых использовались ингибиторы АДГ, различия, как правило, менее значимы или не достоверны. Так, при отравлении МЦ и изолированном применении высоких доз этанола и АИК наиболее высокие концентрации неизменного яда в крови отмечены на фоне введения АИК, причем они достоверно выше, чем аналогичные показатели у

животных, получавших этиловый спирт ($p < 0,01 - 0,05$). Что же касается концентраций метоксиацетата, то на фоне применения этанола через 6 часов они достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группе, где использовался АИК, а через 12 часов эти показатели существенно не различались ($p > 0,05$). При отравлениях ЭЦ наиболее высокие концентрации ЭЦ в крови также отмечены у животных, поручавших АИК, однако различия с группой, где использовался этанол, не достоверны ($p > 0,05$). Наиболее низкие уровни этоксиацетата зарегистрированы во второй из этих групп, причем через 6 часов они были существенно ниже, чем в первой ($p < 0,001$), а через 12 – достоверно не различались ($p > 0,05$).

Таблица 1

Концентрации целлозольвов, метокси- и этоксиуксусных кислот в крови животных, отравленных 1,5 ЛД₅₀ МЦ и ЭЦ

Определение в крови	Группы животных (n=10)	Концентрация в крови, моль/л (M ± m)			
		Через 6 часов		Через 18 часов	
Метил-целлозольва	Контрольная	16,8 ± 1,8	$p_{1-2-5} < 0,001$	3,7 ± 0,6	$p_{1-2-5} < 0,001$
	АИК	73,4 ± 2,4	$p_{2-3,4} < 0,01$	40,2 ± 1,0	$p_{2-3,4} < 0,05$
	Этанол	59,0 ± 4,3	$p_{5-3,4} < 0,001$	32,5 ± 2,7	$p_{5-3,4} < 0,01$
	Этанол → АИК	56,3 ± 4,7	$p_{3-4} > 0,05$	34,4 ± 2,3	$p_{3-4} > 0,05$
	Этанол+АИК	82,5 ± 5,2	$p_{2-5} > 0,05$	46,3 ± 2,9	$p_{2-5} > 0,05$
Метоксиацетата	Контрольная	45,2 ± 1,4	$p_{1-2,3,4,5} < 0,001$	28,0 ± 1,7	$p_{1-2-5} < 0,001$
	АИК	29,8 ± 1,3	$p_{2-4,5} > 0,05$	14,0 ± 1,0	$p_{2-3,4,5} > 0,05$
	Этанол	18,1 ± 1,0	$p_{3-2,4,5} < 0,001$	12,3 ± 1,0	$p_{3-4} > 0,05$
	Этанол → АИК	24,9 ± 1,9	$p_{4-5} > 0,05$	15,2 ± 1,3	$p_{4-5} < 0,05$
	Этанол+АИК	29,0 ± 2,1	$p < 0,01$	10,7 ± 1,4	$p_{5-3} > 0,05$
Этилцеллозольва	Контрольная	12,3 ± 1,8	$p_{1-2-5} < 0,001$	2,5 ± 0,2	$p_{1-2-5} < 0,001$
	АИК	35,9 ± 1,0	$p_{2-4} < 0,05$	21,4 ± 4,0	$p_{2-3,4} > 0,05$
	Этанол	32,5 ± 3,7	$p_{3-2,4} > 0,05$	17,4 ± 0,8	$p_{3-4} > 0,05$
	Этанол → АИК	30,2 ± 2,2	$p_{4-5} < 0,01$	19,6 ± 2,1	$p_{4-5} < 0,001$
	Этанол+АИК	39,9 ± 1,7	$p_{5-2,3} > 0,05$	30,8 ± 2,0	$p_{5-2} < 0,05$ $p_{5-3} < 0,001$
Этоксиацетата	Контрольная	34,8 ± 5,2	$p_{1-2-5} < 0,001$	12,8 ± 1,8	$p_{1-2} < 0,05$
	АИК	17,8 ± 1,3	$p_{2-3} < 0,001$	8,2 ± 1,3	$p_{2-3,4,5} > 0,05$
	Этанол	8,6 ± 0,6	$p_{3-4,5} < 0,01$	6,4 ± 0,9	$p_{3-4,5} > 0,05$
	Этанол → АИК	12,4 ± 1,2	$p_{4-5} > 0,05$	6,8 ± 1,1	$p_{1-3,4,5} < 0,001$
	Этанол+АИК	13,8 ± 1,8	$p_{2-4,5} < 0,01$	5,7 ± 0,9	$p_{4-5} > 0,05$

При анализе результатов сочетанного (последовательного и одновременного) применения этанола и АИК наиболее высокие концентрации в крови ЦЗ и наиболее низкие – алкоксиацетатов наблюдались, как правило, при использовании схемы Эт + АИК, хотя далеко не во все временные интервалы эти различия были достоверны.

Что же касается сравнения изолированного и сочетанного применения этих веществ, то различия в группах АИК – Эт + АИК, этанол – Эт + АИК, АИК – Эт → АИК как правило достоверны, а в группах этанол – Эт → АИК они существенны по отдельным позициям. Трактовка выявленных сдвигов токсикокинетических показателей представляется не однозначной. Ее целесообразно проводить в комплексе с другими изучавшимися в работе характеристиками интоксикаций.

К подобным показателям относятся изменения показателей КОС и газов артериальной крови. В контрольной группе эти исследования проводились в течение 18 часов (в более поздние сроки все животные этой группы погибали). Вскоре после введения ядов развивался метаболический ацидоз с прогрессивным снижением рН, раСО₂ и щелочных эквивалентов, достигавших минимума, несовместимого с жизнью, к моменту гибели животных. В опытных групп также регистрировался метаболический ацидоз различной степени выраженности и соответствующее этим сдвигам компенсаторное снижение раСО₂.

Значительное количество фактического материала не позволяет привести в рамках данного сообщения все изучавшиеся показатели. По этому мы ограничимся лишь характеристикой сдвигов SBEa, объективно отражающих степень изменений метаболического компонента КОС (рис.1, 2)

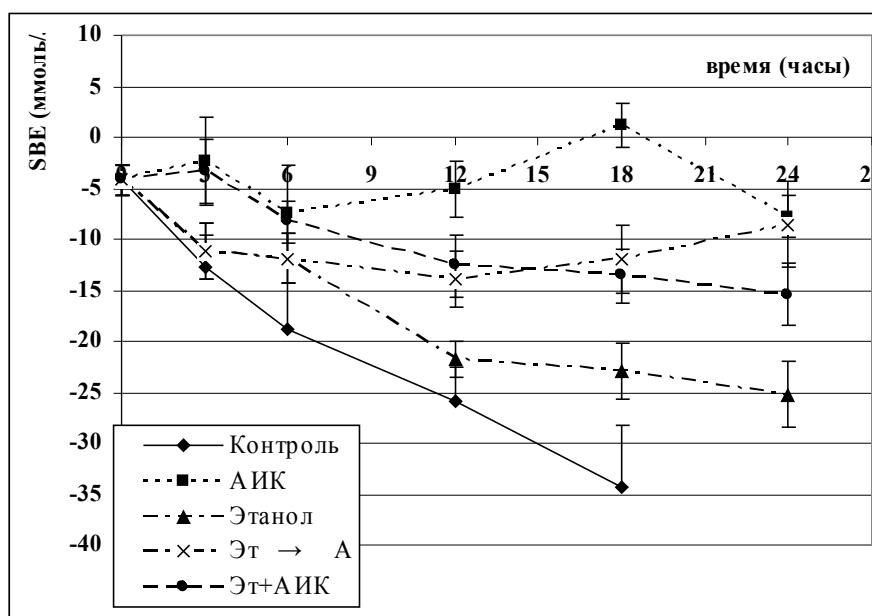


Рис.1 Изменение SBE после введения животным МЦ в дозе 1,5 ЛД₅₀ на фоне изолированного, совместного и последовательного использования этанола и АИК

Введение АИК животным, отравленным 1,5 ЛД₅₀ МЦ и ЭЦ, практически нивелировало сдвиги КОС, вызванные этими ядами. Применение высоких доз этанола

также приводило к уменьшению, по сравнению с контролем, ацидотического компонента, однако значительно менее выраженному ($p < 0,001$), чем при использовании АИК. При последовательном применении этанола и АИК изучавшиеся показатели занимали промежуточное положение, по сравнению с животными, получавшими только этанол или только АИК ($p < 0,05 - 0,001$ за исключением ранних сроков наблюдения). Наконец, одновременное введение этанола и АИК также вызывало достоверное, по сравнению с контролем, уменьшение выраженности метаболического ацидоза. Однако, при сравнении с показателями, полученными у животных, которым эти вещества вводились последовательно, достоверные различия выявлялись преимущественно в поздние сроки ($p < 0,05 - 0,01$), причем в первой из этих групп ацидотический компонент был более выраженным.

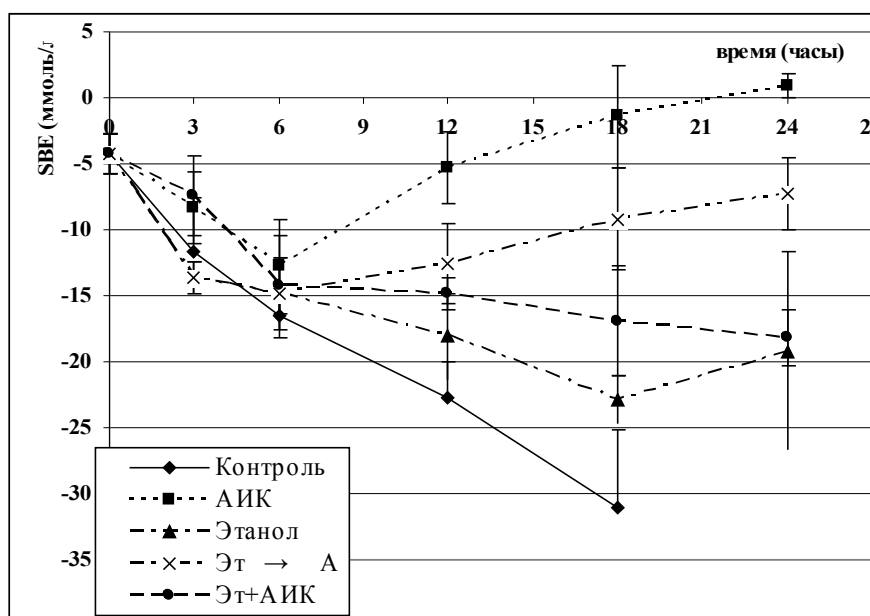


Рис.2 Изменение SBE после введения животным ЭЦ в дозе 1,5 ЛД₅₀ на фоне изолированного, совместного и последовательного использования этанола и АИК

Полученные данные позволяют считать некомпенсированный метаболический ацидоз одним из ведущих факторов патогенеза при отравлениях эфирами этиленгликоля. Ранее применение АИК, подавляя биотрансформацию ЦЗ, практически устраняет сдвиги КОС. В то же время высокие дозы этанола, также подавляющие метаболизм эфиров ЭГ, причем не менее эффективно, чем АИК, влияют на выраженность ацидоза в значительно меньшей степени.

Этот факт, по нашему мнению, определяется тем обстоятельством, что значительные количества кислотных эквивалентов образуются при биотрансформации

самого этанола, поддерживая сдвиги КОС, обусловленные ядами. Этот же механизм, хотя и в значительно меньшей степени, может объяснять и особенности изменений КОС при сочетанном (последовательном и одновременном) применении этанола и АИК.

Дополнительным доводом в пользу этого предположения являются изменения показателей SBEa в конце первых суток отравления – при использовании схемы Эт → АИК в эти сроки ацидотические сдвиги КОС уменьшаются, в то время как на фоне одновременного введения этанола и АИК, хотя и незначительно, но прогрессируют.

Таблица 2

Изменение показателей летальности при отравлениях целлозолями под влиянием этанола и амида изовалериановой кислоты

№№ п/п	Группы животных	Метилцеллозольв			Этилцеллозольв		
		ЛД ₅₀ (мг/кг)	КЗ	р	ЛД ₅₀ (мг/кг)	КЗ	р
1.	Контроль	1761 ± 204	-	-	2634 ± 316	-	-
2.	Этанол	2163 ± 229	1,23	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ <0,05	3453 ± 270	1,31	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
3.	АИК (250 мг/кг)	2919 ± 216	1,66	p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	4433 ± 383	1,68	p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₄ <0,01
4.	АИК (500 мг/кг)	3700 ± 278	2,10	p _{4-1,2} <0,001 p ₄₋₅ <0,05	5,812 ± 376	2,21	p _{4-1,2} <0,001 p ₄₋₅ <0,01
5.	Эт → АИК	3005 ± 198	1,70	p _{5-1,2} <0,001 p ₅₋₃ >0,05 p ₅₋₆ >0,05	4327 ± 269	1,64	p _{5-1,2} <0,001 p ₅₋₃ >0,05 p ₅₋₆ <0,05
6.	Эт + АИК	3574 ± 222	2,03	p _{6-1,2} <0,001 p ₆₋₃ <0,05 p ₆₋₄ >0,05	5540 ± 405	2,09	p _{6-1,2} <0,001 p ₆₋₃ <0,05 p ₆₋₄ >0,05

Интегральным показателем, характеризующим эффективность использованных в работе средств и схем их применения, является изменение летальности (табл.2). Введение высоких доз этанола вызывает некоторое, не достоверное увеличение ЛД₅₀ МЦ и существенное (p < 0,05) повышение этого показателя, а также КЗ для ЭЦ. Применение АИК (250 мг/кг) при отравлениях ЦЗ достоверно эффективнее (p < 0,05), чем использование только этанола. Схема с последовательным введением этанола и АИК более действенна, чем применение только этанола (p < 0,001) и не отличается достоверно от эффективности только АИК (250 мг/кг), а одновременное введение этих веществ существенно превосходит результаты их раздельного применения (p < 0,05 – 0,001). Наиболее высокие показатели ЛД₅₀ и КЗ, превосходящие результаты всех остальных групп (p < 0,05 – 0,001) отмечены после введения высоких (500 мг/кг) доз АИК, лишь различия с группой Эт + АИК не достоверны (p > 0,05).

Обращаясь к анализу результатов исследования, необходимо, прежде всего, отметить несоответствие между концентрацией ЦЗ и их метаболитов в крови с одной стороны и изменениями КОС и показателями летальности с другой. Так, при использовании высоких доз этанола концентрации МУК и ЭУК ниже, чем в группе, где использовался только АИК, а метаболический компонент ацидоза в последней группе выражен в значительно меньшей степени. Ранее мы уже упоминали о том, что связываем эти различия с образованием значительного количества кислотных валентностей в процессе метаболизма самого этанола. В то же время, в контрольной группе, где этанол не вводился, наблюдается прогрессирующее нарастание некомпенсированного метаболического ацидоза к концу первых суток, причем в эти сроки концентрации МУК и ЭУК в крови значительно ниже, чем в ранние сроки после введения ядов. Кроме того, молярные концентрации их в крови существенно отличаются от соответствующих показателей SBEa. Таким образом, полученные данные позволяют считать, что сдвиги КОС при отравлениях ЦЗ лишь отчасти связаны с их кислотными метаболитами и определяются, главным образом, вторичными метаболическими расстройствами, развивающимися в процессе интоксикации.

Самые низкие концентрации МУК и ЭУК в крови животных, получавших высокие дозы этанола, могут быть связаны с несколькими факторами. Прежде всего речь идет о более эффективном ингибировании биотрансформации МЦ и ЭЦ этанолом по сравнению с АИК. Эта точка зрения лишь отчасти подтверждается при изучении влияния этих веществ на метаболизм ЦЗ в гомогенатах печени крыс (Бонитенко Е.Ю., 2007). (В этой публикации показано также, что данный феномен не может быть связан с уринарной экскрецией, так как на фоне этанола она существенно ниже показателей и контролей, и опытных групп с АИК). Нельзя полностью исключить и конкуренцию образующегося из этанола ацетальдегида за альдегиддегидрогеназу с альдегидными метаболитами ЦЗ.

Возможно также, что указанный феномен связан со сдвигом рН в кислую сторону при применении этанола. Как известно, оптимум рН АДГ находится в щелочной зоне, а указанный сдвиг способствует подавлению активности этого фермента. Кроме того, кислотные метаболиты ЦЗ при указанном сдвиге становятся менее ионизированными во внеклеточном секторе и более интенсивно поступают в клетки. Этот механизм представляется тем более вероятным, что он позволяет объяснить менее выраженный лечебный эффект этанола, по сравнению с АИК, при меньших концентрациях оксиуксусных кислот в крови. Нельзя, наконец, исключить существенный вклад собственно метаболического ацидоза, как выраженного нарушения гомеостаза, а также

вызываемых спиртом метаболических расстройств в ограничении его антидотного действия.

Обращаясь к результатам сочетанного применения этанола и АИК, необходимо прежде всего отметить, что схема Эт → АИК моделировала вероятную последовательность их применения на этапах медицинской эвакуации (догоспитальном и госпитальном). Основанием для изучения одновременного введения антидотов (схема Эт + АИК) послужили данные по их раздельному применению, свидетельствующие о том, что каждый из этих препаратов не подавляет полностью продукцию токсичных метаболитов ЦЗ.

Последовательное применение Эт → АИК вызывало изменения изучавшихся показателей, сходные в ранние сроки с результатами использования только этанола (увеличение концентрации ЦЗ, уменьшение уровней оксиксусных кислот, снижение рН, SBEa, pCO₂a в крови). Переход на введение АИК, поддерживая указанные токсикокинетические сдвиги, стабилизировал и частично устранял изменения показателей КОС. Наиболее существенным является достоверное увеличение ЛД₅₀ и КЗ ЦЗ по сравнению с группами, где использовались только высокие дозы этанола и отсутствие значимых различий с группами, где применялся только АИК (250 мг/кг). Эти данные позволяют говорить о том, что последовательное использование этанола и АИК перспективно для практики лечения отравлений ЦЗ.

Результаты одновременного введения конкурентного и неконкурентного ингибиторов АДГ в целом можно оценить положительно, о чем свидетельствует достоверное увеличение показателей ЛД₅₀, КЗ и по сравнению с использованием только этанола, и применением только АИК (250 мг/кг). В то же время, указанное сочетание так же, как и другие схемы, не приводит к полному подавлению генерации алкоксиацетатов, хотя их концентрации в поздние сроки были ниже, чем в других опытных группах. По-видимому, какая-то часть алкогольметаболизирующих ферментных систем не подавляется этими ингибиторами и при их совместном введении, по крайней мере в использованных нами дозах (неферментная трансформация ЦЗ в организме крайне мало вероятна). Полученные данные позволяют считать, что перспективы совершенствования антидотной терапии отравлений целлозолями путем использования ингибиторов АДГ в значительной мере исчерпаны. («Классический» ингибитор АДГ 4-метилпиразол оказывал по нашим данным при экспериментальных отравлениях ЦЗ тот же защитный эффект, что и АИК.). Увеличение доз этанола неизбежно приведет к усилению проявлений его токсического действия. Оправдано, по нашему мнению, увеличение разовой (и соответственно курсовой) дозы АИК вдвое (до 500 мг/кг), достоверно превышающей по

эффективности все остальные использованные в работе схемы, кроме Эт + АИК. Перспективным представляется изучение в эксперименте сочетания ингибитора АДГ с ингибитором фермента второй фазы биотрансформации ЦЗ – альдегиддегидрогеназы, цианамидом (Бонитенко Е.Ю., 2007).

ВЫВОДЫ

1. Введение животным, отравленным метиловым и этиловым эфирами этиленгликоля, этанола, амида изовалериановой кислоты, а также последовательное и одномоментное использование указанных средств вызывает сходный эффект – повышение концентраций ЦЗ, снижение уровней соответствующих алкоксикислот и увеличение ЛД₅₀ целлозольвов, что свидетельствует о торможении использованными веществами токсификации ядов. В то же время степень угнетения продукции алкоксикислот не во всех группах соответствует выраженности лечебного эффекта. Использование АИК по влиянию на летальность эффективнее высоких доз этанола.

2. При отравлениях летальными дозами ЦЗ развивается некомпенсированный метаболический ацидоз, достигающий критической степени к моменту гибели животных. Введение амида изовалериановой кислоты практически устраняет эти сдвиги, а использование этанола лишь несколько их уменьшает. При последовательном и одновременном введении этанола и АИК показатели КОС занимают промежуточное положение между группами, в которых указанные вещества использованы как средства монотерапии.

3. Последовательное применение этанола и АИК (Эт → АИК) более эффективно увеличивает ЛД₅₀ ЦЗ по сравнению с использованием только этанола и не отличается достоверно от результатов введения только АИК (250 мг/кг). Одновременное применение этих веществ более действенно по влиянию на летальность, чем их изолированное использование. При монотерапии высокими (500 мг/кг) дозами АИК лечебный эффект более выражен, чем во всех остальных группах, кроме животных, получавших Эт + АИК.

Список использованной литературы

1. Бонитенко Ю.Ю. Острые отравления эфирами этиленгликоля / Ю.Ю.Бонитенко [и др.] // Клин. Медицина. – 1990. - № 5. – С. 126-130.
2. Бонитенко Е.Ю. Интоксикации этиленгликолем и его эфирами. Вопросы патогенеза, антидотной и патогенетической терапии / Е.Ю.Бонитенко.: Автореф. дис. ... к.м.н. – СПб. – 1995 – 28 с.
3. Бонитенко Е.Ю. Отравления этиленгликолем и его эфирами / Е.Ю.Бонитенко [и др.]. – СПб.: «Изд-во НИИХ СПбГУ», 2003. – 119 с.
4. Бонитенко Ю.Ю. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Ю.Ю.Бонитенко [и др.]. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 224 с.
5. Бонитенко Е.Ю. Токсичность и особенности метаболизма этанола, «суррогатов» алкоголя и спиртов, способных вызывать массовые отравления: обоснование направлений фармакологической профилактики и терапии интоксикаций / Е.Ю.Бонитенко // Автореф дис. ... д.м.н. – СПб, 2007. – 46 с.
6. Сапармамедов Э. Токсичность некоторых простых эфиров этиленгликоля / Э.Сапармамедов // Здравоохранение Туркменистана. – 1974. - № 9. – С. 26-34
7. Элленхорн Дж.М. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека / Дж.М. Элленхорн: В 2 томах. Т. 2: пер с англ. – М.: «Медицина», 2003 – 1044 с.
8. Groeseneken D. Urinary excretion of ethoxyacetic acid in experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether / D.Groeseneken, H. Veulemans, R. Masschelein // Brit. J. Ind. Med. – 1986. – Vol.43, № 3. – P 615 – 619.
9. Groeseneken D. Ethoxyacetic acid a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man / D. Groeseneken, H. Veulemans, R. Masschelein // Brit. J. Ind. Med. – 1987. – Vol.44, № 7. – P 488 – 493.
10. Medinski M.A. Disposition of three glycol administered in drinking water to male F-344 N rats / M.A. Medinski, G. Saugh, J.A. Bechtold, J.A. Bound // Toxycol. Appl. Pyarmacol. – 1990. – Vol. 102, №3. – P. 443 – 455.

Сведения об авторах.

Бонитенко Евгений Юрьевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1, тел. (812) 365-06-80

Бонитенко Юрий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач России, профессор учебного отдела ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России.