

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННОГО
ВВЕДЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ И КРОМОГЛИКАТА НАТРИЯ ПРИ
ОТРАВЛЕНИИ КРЫС ПУЛЬМОНОТОКСИКАНТАМИ**

Рузанова Э.А.* , Драчкова И.М.* , Толкач П.Г.**

* - *Общество с ограниченной ответственностью*

«Инновационная Фармацевтическая Компания «Сильвер Фарм»
195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д.45, лит. А, оф.216,
тел. +7 (812) 640-85-29, Электронная почта : info@silver-pharm.ru

** - Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

194044 Санкт-Петербург, Лебедева ул. д.6, тел. 8-812-282-32-90

Электронная почта: toxlabs@ya.ru

Резюме. В экспериментах на крысах проведен скрининг эффективности ряда препаратов при их однократном ингаляционном введении в форме сухого микронизированного порошка (в дозе эквивалентной для человека 25 мг) на моделях тяжелого поражения пульмонотоксикантами (в токсодозе 1LC₅₀ – аммиаком, хлором, фосгеном, хлорпикрином). Исследованные препараты не оказывали влияния на летальность, однако некоторые из них позволяли достичь статистически достоверного увеличения продолжительности жизни отравленных животных. Наибольшим эффектом обладали кромогликат натрия (увеличение на 30-70 %), аскорбиновая кислота (50-113 %) и альфа-липовая кислота (28-72 %). Указанные препараты, обладавшие отчетливым положительным влиянием на течение интоксикации всеми исследованными пульмонотоксикантами, могут рассматриваться в качестве основы для создания ингаляционного антидота удушающих агентов.

Ключевые слова: аммиак, хлор, хлорпикрин, фосген, токсический отек легких, антиоксиданты

**COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS OF INHALED ANTIOXIDANTS AND
SODIUM CROMOGLYCATE IN RAT MODEL OF ASPHYXIAN-INDUCED ACUTE
LUNG INJURY**

Ruzanova E.A.* , Drachkova I.M.* , Tolkach P.G.**

* - Limited Liability Company "Innovative Pharmaceutical Company "Silver Farm"

195279, St. Petersburg, Industrial pr, 45, lit. A of.216, phone.

+7 (812) 640-85-29 e-mail: info@silver-pharm.ru

** - S.M.Kirov's Military Medical Academy

195043 St. Petersburg, Lebedeva 6, phone.

+7-812-282-32-90, e-mail:toxlabs@ya.ru

Summary. In experiments on rats we've conducted effectiveness screening of single dose of several pulmonary administered medications (human equivalent dose of 25 mg) on heavy pulmonary toxicants injury model (1LC₅₀ toxodose by ammonia, chlorine, chloropicrin, phosgene). Medications studied haven't affected lethality rate, but some of them showed to have statistically significant positive effect on intoxicated animals' longevity. The most effect has been shown by sodium cromoglycate (30-70% increase), ascorbic acid (50-113%) and alpha lipoic acid (28-72%). Indicated medications, having clear positive effect on course of intoxication of all studied pulmonary toxicants, can be considered as a basis for inhaled antidote for asphyxiant agents.

Keywords: ammonia, chlorine, chloropicrin, phosgene, toxic pulmonary edema, antioxidants

Введение. Развитие химической промышленности и, как следствие, широкое распространение химического производства обусловило возрастание техногенных опасностей и привело к крупным химическим авариям с выбросами аварийно химически опасных веществ (АХОВ), сопровождающимися значительным материальным ущербом и большими человеческими жертвами. Так, в конце 20 века в мире произошло множество крупных химических аварий и катастроф на промышленных объектах, в том числе авария на химическом заводе в Севезо (Италия, 1976 г.), авария века в Бхопале (Индия, 1984 г.) и на комбинате «Азот» (Литва, 1989 г.).

В России в настоящее время насчитывается свыше 3 тыс. химически опасных объектов (ХОО), в сфере производства которых используются АХОВ в количествах, представляющих в случае аварии опасность для персонала и проживающего вблизи населения. При этом необходимо отметить, что большинство ХОО находятся на территории всех крупных городов России [16].

Наибольшую опасность (с учетом класса опасности и объемов хранения) представляют массовые поражения хлором, аммиаком, оксидами азота, сильными кислотами, синильной кислотой, фосгеном, соединениями мышьяка и серы [8].

Анализ данных литературы показывает отсутствие на снабжении медицинских организаций и учреждений различных ведомств, принимающих участие в оказании помощи при отравлениях промышленными и бытовыми токсикантами и осуществляющих медико-санитарное обеспечение работ на химически-опасных объектах, универсального антидота в лекарственной форме для ингаляционного введения, предназначенного для

оказания доврачебной и врачебной помощи пораженным пульмонотоксикантами и судорожными ядами.

В связи с этим задача разработки подобного антидотного средства представляется чрезвычайно актуальной.

Вопросам нарушения функции антиоксидантных систем легких при поражении различными химическими и физическими факторами, включая пульмонотоксиканты, посвящено большое количество работ. Показано, что наиболее уязвимым элементом легких при перекисном окислении липидов является система сурфактанта [17, 4], структурно схожего с биологическими мембранами и обладающего своей антиоксидантной системой [1, 10].

В результате недостаточной активности сурфактанта в клетках накапливаются активные кислородные метаболиты (супероксиданион-радикал, перекись водорода и др.), нарушаются липопротеиновые комплексы, что приводит к дестабилизации мембран с высвобождением ферментов, медиаторов воспаления и последующим прогрессированием локального воспалительного процесса [3, 19, 23, 9].

Таким образом, для неотложной терапии токсического отека легких помимо применения глюкокортикоидов и бронхорасширяющих средств патогенетически обосновано применение антиоксидантов, антигипоксантов, ингибиторов протеиназ и NO-синтазы, а также нестероидных противовоспалительных средств.

В работах отечественных и зарубежных авторов показано выраженное противоотечное действие при профилактическом парентеральном применении тиосульфата натрия, унитиола, масляного раствора диметилсульфоксида, липоевой и мочевиной кислоты [12]. Отмечены положительные эффекты аскорбиновой кислоты при отравлении мышьяком и хлором. Как при парентеральном, так и при ингаляционном (небулайзер) введении антиоксиданта в дозах 20-200 мг/кг отмечали снижение окислительного действия NO_2 , уменьшение летальности, снижение выраженности воспаления и замедление процессов перекисного окисления липидов, снижение уровня повреждения альвеол и дыхательных путей [20,22,24,25].

Несмотря на установленные факты эффективности антиоксидантов в лечении поражений легких, реальному их использованию в раннем периоде после отравления препятствует необходимость их парентерального введения в больших дозах. Например, при оказании медицинской помощи при отравлении пульмонотоксикантами в соответствии с Указаниями по военной токсикологии (2000) предусмотрено в порядке первой врачебной помощи и квалифицированной медицинской помощи введение 50 мл 5 % раствора аскорбиновой кислоты внутривенно 2 раза в сутки [15].

Выбор именно ингаляционного способа введения обоснован тем, что данный подход позволяет быстро создать высокую концентрацию лекарственного средства

непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных эффектов.

Среди доступных технических приемов ингаляционного применения лекарственных средств в ранние сроки после отравления пульмонотоксикантами (на догоспитальном этапе) наиболее предпочтительным следует признать ингаляцию сухого порошка при помощи индивидуальных одно- или многодозовых портативных ингаляторов.

Преимущества этого метода: возможность введения препарата в высоких дозах (до 25 мг за одну ингаляцию), портативность, независимость от внешних источников энергии, отсутствие необходимости синхронизации дыхательного маневра и ингаляции.

Учитывая тот факт, что эффективность антиоксидантов при отравлении пульмонотоксикантами проявляется в относительно высоких дозах (при парентеральном пути введения), введение препаратов в которых посредством ингаляционной техники затруднительно, представлялось интересным изучить влияние ряда химических соединений и лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, при их ингаляционном введении в разовой дозе, соответствующей максимальному количеству наполнителя лекарственной формы сухого порошка для ингаляции, содержащегося в препаратах, зарегистрированных в РФ для ингаляционного введения.

Цель работы состояла в сравнительном исследовании эффективности ингаляционного введения химических соединений и лекарственных препаратов, которые потенциально можно рассматривать в качестве замены инертному наполнителю лекарственной формы сухого микронизированного порошка для ингаляций в составе препарата, предназначенного для оказания неотложной медицинской помощи и позволяющего уменьшать проявления дыхательной недостаточности при отравлении пульмонотоксикантами.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 704 белых беспородных крысах-самцах массой 180–250 г, содержащихся в условиях вивария.

В качестве модельных пульмонотоксикантов использовали аммиак и хлор (производство ООО «Мониторинг», Россия), хлорпикрин и фосген, которые получали в НИИИ (ВМ) ВМедА имени С.М.Кирова. Работы с фосгеном и хлорпикрином проводили совместно со специалистами этого учреждения.

Поражение пульмонотоксикантами моделировали методом динамической затравки в камере объемом 50 л. В каждой серии экспериментов проводили одновременную затравку опытной и контрольной групп. Определение концентрации пульмонотоксикантов проводили с помощью Фурье ИК-спектрометра ФСМ 1201 (производство ООО «Инфраспек», Россия).

В качестве лечебных средств использовали: лактозы моногидрат (LactoHale LH201, Нидерланды), бензоат натрия, кромогликат натрия, аскорбиновая кислота, альфа-липоевая кислота, унитиол, N-ацетилцистеин, тиосульфат натрия (все препараты производства Sigma, США).

Исследуемые соединения вводили в дозе 2,13 мг/кг, что соответствует разовой дозе 25 мг для человека (максимальное количество наполнителя лекарственной формы сухого порошка для ингаляции, содержащегося в препаратах, зарегистрированных в РФ для ингаляционного введения).

Все исследуемые препараты перед введением микронизировали на шаровой мельнице FRITSCH Pulverisette 23 (Германия) до состояния тонкодисперсного микронизированного порошка D_{97} 2-5 мкм.

Для исследования эффективности лекарственных средств при отравлении пульмонотоксикантами использовали метод интратрахеальной инсuffляции сухого аэрозоля при помощи интратрахеального зонда (Dry Powder Insufflator™ (модель DP-4) производства Penn Century, США). Интратрахеальный зонд применяли в комплексе со шприцем на 3 мл, выполненным из поликарбоната. Для проведения манипуляций использовали ларингоскоп для мелких животных модель LS-2 производства Penn Century (США).

На моделях поражения пульмонотоксикантами интратрахеальное введение лекарственных средств производили через 15 мин после завершения ингаляционной заправки. Предварительно за 10 мин до начала манипуляций проводили местную анестезию области расположения голосовых связок путем инстилляцией 50 мкл 1 % раствора лидокаина.

Объем введения сухого аэрозоля был ограничен 1-5 мг сухого микронизированного порошка.

Для оценки эффективности терапии определяли сроки гибели животных, рассчитывали изменение продолжительности жизни опытных животных по отношению к контролю, рассчитывали показатель тяжести поражения в баллах по методике [], отражающий распределение случаев гибели животных по условно выделенным 10 периодам интоксикации.

Расчет средних величин регистрируемых показателей проводили общепринятыми статистическими методами. Количественную оценку токсичности и фармакологической активности соединений проводили с применением пробит-анализа (по Финни) с использованием программы Statistica+ 2005 для Windows. Для сравнения средних величин показателей и установления достоверности различий с группой сравнения проводили статистическую обработку по непараметрическому тесту Манна-Уитни. Различия по сравнению с контролем считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и менее. Для оценки влияния терапии на распределение частоты гибели животных по периодам проводили расчет коэффициента сопряженности (разновидность коэффициента ранговой корреляции) по методу Каминского [6]. Оценку значимости коэффициента сопряженности проводили по таблицам Каминского при уровне значимости $p < 0,05$ [7].

Результаты.

Аммиак

На модели отравления крыс аммиаком в дозе 1 LC₅₀ изучали эффективность применения препаратов следующих групп: тиоловые соединения (N-ацетилцистеин, унитиол, тиосульфат натрия), наполнители (лактозы моногидрат, бензоат натрия), витамины (аскорбиновая кислота, альфа-липоевая кислота), стабилизаторы мембран тучных клеток (кромогликат натрия). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Влияние однократного ингаляционного введения химических соединений и лекарственных препаратов (в дозе 2,13 мг/кг через 15 мин после затравки) на тяжесть поражения и летальность крыс при отравлении аммиаком в дозе 1 LC₅₀ (M±m_M, n=8)

Препарат		Срок гибели		Летальность, %	Тяжесть поражения, баллы
		Время, сут	Изм., %		
Лактозы моногидрат	Контр.	1,8±0,32	+24,8	100	7,00
	Опыт	2,2±0,56		100	6,38*
Бензоат натрия	Контр.	1,8±0,65	+15,1	100	7,00
	Опыт	2,1±0,53		100	6,63
Кромогликат Na	Контр.	1,7±0,41	+28,3	100	7,13
	Опыт	2,2±0,45		100	6,63
Ацетил-цистеин	Контр.	1,7±0,37	+18,8	100	7,00
	Опыт	2,0±0,37		100	6,63
Унитиол	Контр.	1,6±0,30	+7,0	100	7,00
	Опыт	1,7±0,23		100	6,75
Тиосульфат Na	Контр.	1,7±0,25	+26,5	100	6,88
	Опыт	2,2±0,39		100	6,38
Аскорбиновая кислота	Контр.	1,2±0,23	+113,5	100	7,25
	Опыт	2,6±0,21*		100	6,00*
Альфа-липоевая кислота	Контр.	1,2±0,21	+20,2	100	7,50
	Опыт	1,4±0,26		100	7,13
Примечание -* - различия с контролем достоверны при p<0,05					

Все исследованные соединения не оказывали влияния на летальность животных при отравлении аммиаком в дозе 1 LC₅₀, однако способствовали изменению продолжительности жизни после отравления. Большинство исследованных веществ проявляли активность, сравнимую по выраженности с эффектами моногидрата лактозы. Введение N-ацетилцистеина, кромогликата натрия, тиосульфата натрия, бензоата натрия и альфа-липоевой кислоты, бензоата натрия сопровождалось увеличением

рассматриваемого показателя на 10-20 % по сравнению с контролем. Наиболее выраженный лечебный эффект на модели поражения аммиаком отмечали у животных, которым вводили аскорбиновую кислоту. Регистрировали двукратное увеличение продолжительности жизни после отравления ($2,6 \pm 0,21$ сут против $1,2 \pm 0,23$ сут в контроле при $p < 0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые сообщают о достаточно выраженном терапевтическом эффекте аскорбиновой кислоты и других органических кислот (глутаминовая кислота, уксусная кислота) при ингаляционном введении (посредством ультразвукового небулайзера) [13, 14]. В цитируемой работе применение химических нейтрализаторов из числа органических кислот приводило к уменьшению частоты гибели отравленных животных, вероятно, за счет того, что при помощи небулайзера препараты вводились в более высоких дозах.

Хлор

После воздействия хлора в токсодозе $1LCt_{99}$ методом динамической затравки при экспозиции на весь организм гибель 90 % животных отмечали в первые 8 ч после затравки. Результаты оценки влияния однократного ингаляционного введения химических соединений и лекарственных препаратов на тяжесть поражения и летальность крыс при отравлении хлором в дозе $1LCt_{99}$ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Влияние однократного ингаляционного введения химических соединений и лекарственных препаратов (в дозе 2,13 мг/кг через 15 мин после затравки) на тяжесть поражения и летальность крыс при отравлении хлором в дозе $1LCt_{99}$ ($M \pm m_M$, $n=12$)

Препарат		Срок гибели		Летальность, %	Тяжесть поражения, баллы
		Время, ч	Изм., %		
Лактозы моногидрат	Контр.	$4,2 \pm 0,82$	-13	100	5,67
	Опыт	$3,7 \pm 0,66$		100	5,50
Бензоат Na	Контр.	$4,2 \pm 0,67$	+13	100	5,42
	Опыт	$4,8 \pm 0,79$		100	5,25
Кромогликат Na	Контр.	$4,7 \pm 1,02$	+34	100	5,42
	Опыт	$6,3 \pm 0,86$		100	4,83
Ацетилцистеин	Контр.	$4,5 \pm 0,78$	-9	100	5,5
	Опыт	$4,1 \pm 0,67$		100	5,67
Унитиол	Контр.	$4,6 \pm 0,73$	-26	100	5,33
	Опыт	$3,5 \pm 0,69$		100	5,50
Тиосульфат Na	Контр.	$4,8 \pm 0,27$	+61	100	5,17

	Опыт	7,7±0,96*		100	4,75
Липоевая к-та	Контр.	4,6±0,73	+63	100	5,42
	Опыт	7,5±0,90*		100	4,67
Аскорбиновая к-та	Контр.	4,3±0,74	+60	100	5,42
	Опыт	6,8±0,86*		100	4,75
Примечание -* - различия с контролем достоверны при $p < 0,05$					

Было показано, что ингаляционное введение крысам лактозы моногидрата, ацетилцистеина и унитиола после отравления хлором способствовало небольшому сокращению длительности жизни животных после отравления. Бензоат натрия и кромогликат натрия оказывали слабо и умеренно выраженное положительное влияние, в то время как после применения тиосульфата натрия, липоевой кислоты и аскорбиновой кислот отмечали достоверное увеличение продолжительности жизни после отравления по сравнению с контролем (до 60-63 %).

Фосген

При отравлении фосгеном в дозе 1 LC₅₀ гибель животных отмечали в течение 2 сут. Гибель животных в камере, а также в ранний период после отравления (до 1 ч) не наблюдали. Около 90 % гибели приходилось на период 8-24 ч, оставшаяся часть животных погибала в течение 48 ч.

Ингаляционное введение исследуемых препаратов сопровождалось изменением сроков гибели животных без влияния на летальность.

Таблица 3 – Влияние однократного ингаляционного химических соединений и лекарственных препаратов (в дозе 2,13 мг/кг через 15 мин после затравки) на тяжесть поражения и летальность крыс при отравлении фосгеном в дозе 1 LC₅₀ ($M \pm m$, n=12)

Препарат	Срок гибели		Летальность, %	Тяжесть поражения, баллы	
	Время, ч	Изм., %			
Лактозы моногидрат	Контр.	10,1±1,28	+8	100	4,33
	Опыт	10,8±1,50		100	4,42
Бензоат Na	Контр.	11,2±1,99	+11	100	4,08
	Опыт	12,4±1,87		100	3,92
Кромогликат Na	Контр.	8,2±1,19	+63	100	4,67
	Опыт	13,4±1,71*		100	4,00
Ацетилцистеин	Контр.	8,1±1,73	-4	100	4,58
	Опыт	7,8±1,61		100	4,83
Унитиол	Контр.	6,8±1,84	+52	100	5,08

	Опыт	10,4±1,87		100	4,42
Тиосульфат Na	Контр.	8,4±1,12	+20	100	4,75
	Опыт	10,0±1,54		100	4,42
Липоевая к-та	Контр.	8,3±1,20	+55	100	4,58
	Опыт	12,9±1,62*		100	4,00
Аскорбиновая к-та	Контр.	9,0±0,89	+50	100	4,42
	Опыт	13,5±1,61*		100	3,83
Примечание - * - различия с контролем достоверны при $p < 0,05$					

Было установлено, что введение лактозы моногидрата, бензоата натрия, ацетилцистеина и тиосульфата натрия оказывало слабо выраженное положительное влияние на течение интоксикации фосгеном (за исключением ацетилцистеина, который в незначительной степени сокращал продолжительность жизни животных после отравления). Другие исследованные соединения (унитиол, липоевая и аскорбиновая кислоты, кромогликат натрия) при ингаляционном введении обладали более выраженным эффектом (увеличение продолжительность жизни на 50-55 % от контроля).

Хлорпикрин

В результате экспериментов по динамической затравке хлорпикрином при воздействии пульмонотоксиканта в дозе 1 LC₉₉ на весь организм животных было установлено, что в рассматриваемой модели поражения гибель животных во время затравки, а также в ранний период после отравления (до 1 ч) отсутствовала. Гибель большей части крыс регистрировали в период до 8 ч после отравления, оставшаяся часть (около 10%) животных погибала в период 8-24 ч. Случаев отсроченной гибели не наблюдали.

Введение лекарственных препаратов сопровождалось изменением сроков гибели, но не оказывало влияния на летальность за период наблюдения (таблица 4).

Таблица 4– Влияние однократного ингаляционного введения химических соединений и лекарственных препаратов в дозе 2,13 мг/кг через 15 мин после затравки на тяжесть поражения крыс при отравлении хлорпикрином в дозе 1LC₉₉ ($M \pm m_M$, n=12)

Препарат	Срок гибели		Летальность, %	Тяжесть поражения, баллы	
	время, ч	Изм., %			
Лактозы моногидрат	Контр.	3,2±0,54	+10	100	5,75
	Опыт	3,5±0,60		100	5,75
Бензоат Na	Контр.	3,4±0,39	+11	100	5,75
	Опыт	3,7±0,45		100	5,58
Кромогликат Na	Контр.	3,6±0,43	+72	100	5,67

	Опыт	6,2±0,74*		100	4,92
Ацетилцистеин	Контр.	3,9±0,29	+183	100	5,50
	Опыт	11,0±2,26*		100	4,25*
Унитиол	Контр.	4,0±0,68	+16	100	5,50
	Опыт	4,6±0,76		100	5,42
Тиосульфат Na	Контр.	3,2±0,43	+20	100	5,67
	Опыт	3,8±0,36		100	5,50
Липоевая к-та	Контр.	3,2±0,41	+53	100	5,67
	Опыт	5,0±0,49*		100	5,25
Аскорбиновая к-та	Контр.	3,3±0,35	+47	100	5,67
	Опыт	4,8±0,46*		100	5,17
Примечание -* - различия с контролем достоверны при p<0,05					

Было установлено, что стандартные наполнители ингаляционных лекарственных форм лактозы моногидрат и бензоат натрия, а также тиосульфат натрия, оказывали слабо выраженное положительное влияние на течение интоксикации хлорпикрином, которое выразилось в увеличении продолжительности жизни отравленных животных на 10-20 %. Наиболее выраженное влияние на сроки гибели крыс было зафиксировано после лечебного применения ацетилцистеина (более чем двукратное увеличение продолжительности жизни с 3,9 ±0,29 ч в контроле до 11,0 ±2,26 ч в опыте).

Альфа-липовая и аскорбиновая кислота и кромогликат натрия оказывали менее выраженный, однако статистически достоверный положительный эффект (увеличение продолжительности жизни отравленных на 47-72 %).

Обсуждение полученных результатов.

Проведенные сравнительные исследования эффективности введения химических соединений и лекарственных препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, при их ингаляционном лечебном применении на моделях поражения крыс пульмонотоксикантами показали различную по выраженности эффективность исследованных средств.

Наполнители лекарственной формы сухого порошка для ингаляции (лактозы моногидрат, бензоат натрия), которые рассматриваются в качестве инертных носителей для активного начала ингаляционных лекарственных препаратов, практически не оказывали влияния на измеряемые параметры в использованных экспериментальных моделях. Изменение продолжительности жизни животных после введения лактозы моногидрата и бензоата

натрия составило после отравления аммиаком +25 % и +15 %, хлором -13 % и +13 %, фосгеном +8 % и +11 %, хлорпикрином +10 % и +11 %, соответственно.

Стабилизатор мембран тучных клеток кромогликат натрия является единственным из исследованных препаратов, который зарегистрирован в РФ в формах для ингаляционного введения, включая форму сухого микронизированного порошка для ингаляций в капсулах. Препарат при отравлении аммиаком оказывал умеренный эффект (продолгование срока гибели на 28 %), несколько больший - при отравлении хлором (+34 %), в то время как влияние кромогликата на продолжительность жизни отравленных фосгеном и хлорпикрином животных достигала уже статистической значимости (+63 % и +72 %, соответственно). Вероятно, различия в эффективности препарата при отравлении различными пульмонотоксикантами была связана с особенностями патогенеза поражения в каждом случае, в частности за счет более выраженного прижигающего действия аммиака и хлора тучные клетки, являющиеся мишенью действия препарата, подвергаются более ранней дегрануляции за счет прямого цитотоксического действия, в то время как после отравления фосгеном и хлорпикрином активация тучных клеток отсрочена и вторична по отношению к другим биохимическим процессам. Доступность кромогликата натрия в формах для ингаляционного применения («Интал», «Тайлед»), позволяет рассматривать возможность применения этого препарата в составе схем ранней терапии отравлений пульмонотоксикантами, особенно не обладающими выраженным прижигающим действием.

Донаторы SH-группы ацетилцистеин, унитиол и тиосульфат натрия характеризовались избирательностью лечебного эффекта в отношении различных пульмонотоксикантов. Так например, после применения ацетилцистеина наибольшее влияние на продолжительность жизни отравленных животных было выявлено в группах, отравленных хлорпикрином (+183 %, различия с контролем достоверны при $p < 0,05$). При этом терапия отравлений аммиаком, хлором или фосгеном была значительно менее эффективна (изменение срока гибели по отношению к контролю составило +18,8 %, -9 % и -4 %, соответственно).

Применение унитиола позволило увеличить продолжительность жизни животных, отравленных фосгеном на +52 % по сравнению с контролем (различия не достоверны), в то время как на моделях отравления аммиаком, хлором и хлорпикрином изменение рассматриваемого показателя составило +7 %, -26 %, и +16 %, соответственно.

Ингаляционное введение тиосульфата натрия на модели тяжелого ингаляционного поражения крыс хлором сопровождалось достоверным увеличением продолжительности жизни животных на 61 % по сравнению с контролем. На моделях отравления другими агентами тиосульфат натрия оказывал умеренно выраженный лечебный эффект (продолгование срока гибели на 20-25 %).

Антиоксиданты, представляющие собой по химической структуре кислоты, - альфа-липоевая и аскорбиновая кислоты характеризовались наибольшей универсальностью лечебного эффекта в отношении всех исследованных пульмонотоксикантов. После применения альфа-липоевой кислоты отмечали достоверное увеличение продолжительности жизни животных после отравления хлором (+63 %), фосгеном (+55 %) и хлорпикрином (+53 %). На модели поражения аммиаком эффект препарата был менее выраженным (+20,2 %).

Положительное влияние аскорбиновой кислоты на течение интоксикации хлором, фосгеном и хлорпикрином выражалось в достоверном увеличении продолжительности жизни животных после отравления на 47-60 % от контроля, однако наиболее выраженный эффект был получен на модели отравления аммиаком, на которой увеличение среднего времени гибели после отравления составило +113 % от контроля.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые сообщают о выраженном терапевтическом эффекте аскорбиновой кислоты и других органических кислот (глутаминовая кислота, уксусная кислота) при ингаляционном введении (посредством ультразвукового небулайзера) при отравлении аммиаком []. Вероятно, более высокая эффективность аскорбиновой кислоты по сравнению с другими химическими соединениями при отравлении аммиаком может быть обусловлена дополнительным действием за счет химической нейтрализации яда.

Выводы:

1. Стабилизатор мембран тучных клеток кромогликат натрия при ингаляционном введении крысам в дозе 2,13 мг/кг посредством инсуффляции сухого микронизированного порошка оказывает лечебный эффект при тяжелом отравлении пульмонотоксикантами в токсодозе 1LC₅₀, который проявляется в увеличении продолжительности жизни отравленных животных после затравки аммиаком (+28 %), хлором (+34 %), фосгеном (+63 %) и хлорпикрином (+72 %).

2. Донаторы SH-группы ацетилцистеин, унитиол и тиосульфат натрия характеризуются избирательностью лечебного эффекта в отношении исследованных пульмонотоксикантов. Наиболее выраженное положительное влияние на продолжительность жизни отравленных животных оказывает ацетилцистеин при отравлении хлорпикрином (+183 %, различия с контролем достоверны при $p < 0,05$), унитиол при отравлении фосгеном (+52 %), тиосульфат натрия при отравлении хлором (+61 %, различия с контролем достоверны при $p < 0,05$).

3. Альфа-липоевая и аскорбиновая кислоты (в дозе 2,13 мг/кг ингаляционно в форме сухого порошка) обладали универсальностью лечебного эффекта в отношении всех исследованных пульмонотоксикантов. После применения альфа-липоевой кислоты увеличение продолжительности жизни животных после отравления аммиаком, хлором, фосгеном и хлорпикрином составило +20,2 %, +63 %, +55 %, +53 %, соответственно. Эффективность аскорбиновой кислоты в аналогичных условиях характеризовалась увеличением среднего времени гибели после отравления на 113,5 %, 60 %, 50 %, 47 %, соответственно.

Литература.

1. Вербанович, П.В. О регуляции свободнорадикального окисления липидов легочных сурфактантов / П.В. Вербанович, Е.П. Петренко, Ю.К. Подгорный // Вопр. мед. химии. - 1985. — Т. 31, Вып. 5. — С. 65–68.
2. Генес, В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований / В.С. Генес. - М.: Наука, 1967. - 150 с.

3. Зайчик, А. Ш. Основы общей патологии. / А.Ш. Зайчик — СПб.: ЭлбисПб, 1999. — С. 624.
4. Зильбер, А. П. Респираторная медицина (Этюды критической медицины). / А.П. Зильбер - Петрозаводск: Изд-во ПГУ. - 1996. - Т.2. - С. 488.
5. Информационный бюллетень Федеральной службы, 2010. – Вып. 46, № 1. - www.safety.ru.
6. Каминский, Л.С. Медицинская и демографическая статистика / Л.С. Каминский; под ред. Проф. Л.Е. Полякова.- М. Статистика, 1974. - С. 351.
7. Каминский, Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л.С. Каминский – Л.: Медицина, 1964. - С .250.
8. Куценко, С.А. Проблемы профилактики, диагностики, лечения экстремальных состояний. / Куценко С.А., Чепурнов В.А., Федонюк В.П., Андреева Н.Б. – М., - 1994.- С. 159-168.
9. Могильницкая, Л.В. Влияние гипоксии на состояние мембран и перекисное окисление липидов в легких и крови крыс / Л.В. Могильницкая, В.Н. Прокофьев, А.Н. Фан, В.В. Жеголев // Вопр. мед.химии. — 1993. — Т. 39, № 6. — С. 34–36.
10. Нугманова, Х.С. Патогенез и морфогенез отека легких / Х.С. Нугманова // Архив патологии. — 1971. — № 5. — С. 3.
11. Прозоровский, В.Б. Новые данные о несинаптических (дистантных) эффектах фосфорорганических ингибиторов холинэстеразы. Обзор литературы / В.Б. Прозоровский, С.В. Чепур // Токсикол. вестн.- 2001.- № 4.- С.2-7.
12. Торкунов, П.А. Патофизиология токсического отека легких / П.А. Торкунов, П.Д. Шабанов - СПб Элби – СПб. - 2007 – С 176.
13. Торкунов, П.А. Поиск средств профилактики и ранней терапии токсического отека легких, вызванного ингаляцией аммиака / П.А. Торкунов, А.В. Земляной, Ю.А. Лупачев // Матер науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы и перспективы развития военно-морской гигиены, эпидемиологии, радиологии и токсикологии» - Обнинск, 1999 - С 104.
14. Торкунов, П.А. Применение ингаляции кислот для лечения экспериментального отравления аммиаком / П.А. Торкунов, Н.Н. Плужников, А.А. Тяптин, А.А. Земляной и др. // Токсикол. вестн. - 2003 - №1 - С 20-25.
15. Указания по военной токсикологии МО РФ ГВМУ / Подред. И. М. Чиж. — М., 2000. — 300 с.
16. Харкевич, Л.А. Концептуальные основы в области гражданской обороны и защиты от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера : монография / Л.А. Харкевич. – Тамбов : Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та. - 2009. – С. 112.

17. Черешнев, В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Мед.иммунология. — 2001. — № 3. — С. 361–368.
18. Finney, D.J. Probit analysis (3rd ed.) / D.J. Finney // New York: Cambridge University Press. — 1971. — 333 p.
19. Kaare E.Lundstrom Mechanisms of beta-receptor stimulation-induced improvement of acute lung injury and pulmonary edema // Crit. Care. — 2004. — Vol. 8, N 4. — P. 234–242.
20. Leustik, M. Mitigation of chlorine-induced lung injury by low-molecular-weight antioxidants / M. Leustik, S. Doran, A. Bracher [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. — 2008. — Vol. 295, N. 5. — P. L733-743.
21. Tang, H.F. Action of a Novel PDE4 inhibitor ZL-n-91 on lipopolysaccharide-induced acute lung injury / H.F. Tang, J.J. Lu, J.F. Tang [et al.] // Int.Immunopharmacol. — 2010. — Vol. 10, N. 4. — P. 406-411.
22. Yadav, A.K. Mechanisms and modification of chlorine-induced lung injury in animals / A.K. Yadav, A. Bracher, S.F. Doran [et al.] // Proc Am Thorac Soc. — 2010. —Vol. 7, N. 4. — P. 278-283.
23. Yoshikawa, S. Acute ventilator induced vascular permeability and cytokine responses in isolated and in situ mouse lungs / S. Yoshikawa., J. A. King, R.N. Lausch. // J. Appl. Physiol. —2004. — Vol. 97, N 6. —P. 2190–2199.
24. [Zarogiannis, S.G.](#) Ascorbate and deferoxamine administration after chlorine exposure decrease mortality and lung injury in mice / S.G. [Zarogiannis](#), A. [Jurkuvenaite](#), S. [Fernandez \[et al.\]](#) // [Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.](#) - 2011. — Vol. 45, N. 2. — P. 386-392.
25. [Zhang, Y.](#) Dual role of vitamin C utilization in NO₂-induced oxidative stress in lung tissues of mice / Y. [Zhang](#), C. [Ma](#), Y. [Xiao \[et al.\]](#) // [Bull Environ Contam Toxicol.](#) — 2010. — Vol. 84, N. 6. — P. 662-666.