

- новонароджених з маленькою масою тіла за допомогою гематологічного аналізатора "Sismex" // ПАГ. - 1995. - №2. - С.6-8.
6. Тарубаров Н.А., Яцик Г.В., Брагина Н.К. Фенотипичный состав лимфоцитов периферической крови недоношенных детей с внутриутробной гипотрофией // Вопросы охраны материнства и детства. - 1991. - № 1. - С.20-24.
 7. Межирова Н.М., Филипченко Н.А., Данилова В.В., Антоненко А.В., Глазунова Н.Ю. Становление иммунологической реактивности у новорождённых, - Харьков. - 1992. - 25с.
 8. Непокучицкая Н.В., Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А. Иммунологическая характеристика детей первых трёх месяцев жизни с внутриутробной и постнатальной инфекцией // Педиатрия. - 1994. - №6. - С.23-25.
 9. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 1997. - С.211-216.
 10. Neuborne K.D., Gugor J.O., Henry G. Interleukin - 10 in amniotic fluid at midtrimester immune activation α suppression in relation to fetal growth // Amer. J.Obstet. Gynecol. - 1994. - V.171. - №1. - P.55-59.
 11. Виньковська А.М. Стан фетоплацентарного комплексу при синдромі затримки розвитку внутрішньочеревного плода // ПАГ. - 1995. - №1. - С.35-36.
 12. Маркевич В.Э., Попов С.В., Редько Е.К. Неонатология. - Сумы, 1996. - 161с.
 13. Чувакова Т. К., Адамовец С.Л., Омарова М.С. Некоторые показатели иммунитета у недоношенных детей с внутриутробной гипотрофией // Здравоохранение Казахстана. - 1991. - №4. - С.24-26.
 14. Пухлик Б.М. Руководство по практической иммунодиагностике и иммунотерапии. - Винница, 1992. - 119с.
 15. Дементьева Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития у новорождённых детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - М., 1984. - 34 с.
 16. Ballard J.L., Khoury J.C., Wedig K. New Ballard Score expanded to include extremely premature infants // Pediatr. - 1991. - V.119. - P.417-423
 17. Авалишвили Т.В. Фибронектин сыворотки и показатели НСТ-теста у недоношенных детей первых месяцев жизни при сепсисе // Педиатрия. - 1997. - №3. - С.8-10.

Надійшла до редколегії 18 червня 1998 р.

УДК 615.279:615.099:615.917-036.632

ИЗЫСКАНИЕ АНТИДОТНО-ЛЕЧЕБНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭПОКСИДНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

И.Ю.Высоцкий, доц.

Сложные метаболические процессы, происходящие при интоксикации эпоксидными соединениями (ЭС) и связанные в единую взаимодействующую систему, определяют наличие многих лимитирующих участков, ответственных за быстроту и интенсивность развития патологического процесса [1-5]. Это необходимо учитывать при поиске и разработке антидотных и патогенетических средств, которые могли бы купировать наступление метаболических и других нарушений в разных звеньях развивающейся патологии.

Цель настоящей работы – изучить в экспериментах на животных детоксицирующую активность препаратов разных фармакологических групп и вновь синтезированных соединений, способных, по нашему мнению, существенно уменьшить или предупредить токсическое воздействие на организм ЭС.

В качестве экспериментальной модели использовали патологический процесс, развивающийся у белых крыс линии Wistar в условиях острой пероральной интоксикации одним из наиболее токсичных и опасных для теплокровных летучих компонентов эпоксидных смол эпихлоргидрином (ЭХГ) в дозе составляющей ЛД₅₀ - ЛД₁₀₀ [6]. Потенциальные антидотно-лечебные средства применяли внутривентрикулярно, внутрибрюшинно, внутримышечно или внутривенно в концентрациях, не превышающих 10% по одной из наиболее оптимальных лечебно-профилактических схем: за 30 минут (парентерально) либо 2 часа (энтерально) до отравления и через 5 минут после него в дозах, проявлявших эффективность при

острых интоксикациях другими галогидроуглеводородами алифатического ряда или составлявших, как правило, одно-двухмолярный избыток по отношению к яду [7]. Индукторы, ингибиторы микросомальных ферментов, а также препараты цинка вводили в дозах приведенных в таблице с кратностью 1 раз в день в течение 1-7 дней. Интоксикацию ЭХГ вызывали через 24 часа после последнего введения лекарственного препарата. Лишь после трехдневного введения CoCl_2 затравка проводилась через 12 часов.

Таким образом, создавались наиболее благоприятные условия для выявления активности препаратов, которая оценивалась по исходу интоксикации, течению клинической картины отравления и срокам гибели животных. Полученные результаты обрабатывали с помощью точного метода Фишера для четырехпольной таблицы [8].

При выборе препаратов для скрининговых исследований основанием служили полученные нами результаты изучения некоторых механизмов повреждающего действия ЭС, в частности, данные о состоянии перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной и детоксицирующей систем, а также сведения о динамике изменения уровня лейкотриенов, простагландинов, тромбоксана, простаглицлина, циклических нуклеотидов, никотинамидных коферментов, адениловых нуклеотидов в печени или крови животных подвергнутых воздействию эпоксидов [1-5, 9-22]. Кроме того, бралась во внимание данные литературы о патогенезе токсических гепатопатий, вызванных ЭХГ, эпоксидными смолами, другими ЭС, а также данные об известных механизмах детоксицирующего действия отдельных препаратов [18, 23-27].

Один из возможных и оправданных путей поиска эффективных антидотно-лечебных средств основывается на знании процессов биотрансформации токсического агента и основных ферментов, принимающих участие в его обезвреживании в токсикогенную фазу интоксикации.

У эпоксидов помимо взаимодействия с нуклеофильными группами протеинов (сульфгидрильными, аминными, карбоксильными, окси-), которые они инактивируют [23, 28, 29], есть три возможности дальнейшего превращения: под действием эпоксидгидролазы взаимодействовать с водой с образованием трансдигидродиолов, спонтанно изомеризоваться в фенолы и взаимодействовать с глутатионом в присутствии глутатионтрансферазы [29]. Кроме этого, на разных стадиях обезвреживания ЭС принимают участие и другие ферменты [30], которые для более целенаправленного выбора детоксицирующих средств сгруппированы в зависимости от входящих в их состав коферментов, витаминов и активных функциональных групп следующим образом:

а) содержащие в своей структуре SH-группы (эпоксидгидролаза, каталаза, цитохром P_{450});

б) дегидрогеназы, в структуре которых одновременно имеются SH-группы и НАД или НАДФ в виде коферментов (алкогольдегидрогеназа, дигидродиолдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ксантиндегидрогеназа, микросомальная этанолюкисляющая система);

в) флавопротеиды, содержащие в виде кофермента ФАД (алкогольоксидаза, альдегидоксидаза, ксантинооксидаза, ксантиндегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, глутатионредуктаза);

г) декарбоксилазы, в состав которых входит витамин B_6 ;

д) глутатион-S-трансферазы, эпоксидредуктазы, пептидазы, ацетилтрансферазы.

На основании вышеизложенного нами для скрининга потенциальных антидотно-лечебных средств на модели острой интоксикации ЭХГ

выбраны препараты и соединения, содержащие в своей структуре S-группы, препараты метаболитного типа действия, антиоксиданты, ингибиторы липоксигеназы, фосфолипазы A₂, циклооксигеназы, регуляторы кальциевых каналов, индукторы и ингибиторы митохондриальных ферментов, цинксодержащие вещества.

Результаты проведенных исследований показали, что в условиях острого воздействия ЭХГ, выраженной детоксицирующей активностью, среди изученных тиоловых соединений обладает только ацетилцистеин. Эффективность лечения этим препаратом составила 49,9% (см. табл.1), что сопоставимо с результатами экспериментов В.Д. Лукьянчука [6]. Цистеин и унитиол не включались в скрининговые исследования, так как по своей антидотной активности согласно имеющимся данным литературы [6] уступают ацетилцистеину. Следует сказать, что ацетилцистеин является ацетилированной формой цистеина. Преимущество ацетилцистеина в сравнении с цистеином и унитиолом состоит в том, что он более легко проникает через биологические мембраны. В клетке ацетилцистеин гидроксилируется в цистеин и совместно с глутаминовой кислотой и пиридоксалом используется для синтеза глутатиона. Последний в глутатион-S-трансферазной реакции участвует в детоксикации ЭС [29]. Диметильное производное аминокислоты цистеина - D-пеницилламин - не оказывало влияния на исход интоксикации, а лечебно-профилактическое применение цистамина дигидрохлорида даже увеличивало смертность животных на 21,4%. Последнее, по-видимому, связано со способностью цистамина дигидрохлорида угнетать НАДФН-цитохром-C-редуктазу печени [31] и является косвенным показателем участия последней в детоксикации ЭС.

Таблица 1 - Антидотно-лечебная активность известных препаратов и вновь синтезированных химических соединений в условиях острого перорального отравления крыс ЭХГ (ЛД₅₀ и более)

Препарат, соединение	Контроль (ЭХГ)	Лечение			Эффект лечения, %	P
	Выживаемость, %	Доза препарата, мг/кг	Путь введения	Выживаемость, %		
Токоферола ацетат	9,1	50,0x2	в/м	20,0	+10,9	>0,025
Бонвафламин	33,3	30,0x2	в/ж	58,3	+25,0	>0,025
Кверцетин	21,4	100,0x2	в/ж	57,1	+35,7	=0,025
Бетулинол	40,0	100,0x2	в/ж	40,0	0	-
Липин	37,5	400,0x2	в/в	81,2	+43,7	=0,025
Селенит натрия	20,0	0,01x2	п/к	10,0	-10,0	>0,025
Прополон	9,1	5,0x2	в/ж	9,1	0	-
Ацетилцистеин	14,3	500,0x2	в/б	64,3	+49,9	<0,025
Цистамина дигидрохлорид	21,4	150,0x2	в/ж	0	-21,4	>0,025
D-пеницилламин	0	20,0x2	в/ж	0	0	-
Нифедицин	14,3	20,0x2	в/ж	35,7	+21,4	>0,025
Верапамил	25,0	20,0x2	в/ж	41,7	+16,7	>0,025

Продолжение таблицы 1

Флавинат	21,4	3,0x2	в/м	85,7	+64,3	<0,025
Никотин-амид	35,7	100,0x2	в/ж	57,1	+21,4	>0,025
Витамин B ₆	41,7	50,0x2	п/к	50,0	+8,3	>0,025
Фосфаден	25,0	150,0x2	в/м	16,7	-8,3	>0,025
НАДФН ₂	50,0	100,0x2	в/м	75,0	+25,0	>0,025
Рибофлавин	35,7	3,0x2	в/м	64,3	+28,5	>0,025
Фенобарбитал	42,8	75,0x3	в/б	0	-42,8	=0,025
Бензонал	50,0	35,0x4	в/ж	21,4	-28,6	>0,025
Клофибрат	21,4	200,0x2	в/ж	64,3	+42,9	=0,025
ZnCl ₂	18,2	20,0x1	в/ж	54,5	+36,3	>0,025
ZnSO ₄	16,6	10,0x1	в/б	58,3	+41,7	>0,025
CoCl ₂	33,3	25,0x3	п/к	75,0	+41,7	>0,025
Сульфасалазин	0	75,0x2	в/ж	33,3	+33,3	=0,025
Левамизол	35,7	50,0x7	в/ж	85,7	+50,0	=0,025
Омепразол	21,4	50,0x7	в/ж	64,3	+42,9	=0,025
Дибазол	25,0	50,0x7	в/м	50,0	+25,0	>0,025
Циметидин	36,4	50,0x7	в/ж	54,5	+18,1	>0,025
Мебендазол	7,1	50,0x7	в/ж	35,7	+28,6	>0,025
Медамин	7,1	50,0x7	в/ж	28,6	+21,5	>0,025
Спленин	45,4	1мл/кгx2	в/м	63,6	+18,2	>0,025
Вилозен	45,4	50,0x2	в/м	54,5	+9,1	>0,025
2-амино-5-окси-3-тозил-4,6,7-триметилбензо(b)фуран	16,6	50,0x2	в/ж	41,7	+25,1	>0,025
2-амино-5-окси-3-(хинолин-2-ил)-4,6,7-триметилбензо(b)фуран	33,3	50,0x2	в/ж	50,0	+16,7	>0,025
α-(пиридин-2-ил)-α-(3,4-диокси-нафтил-1)ацетонитрил	27,2	50,0x2	в/ж	54,5	+27,3	>0,025
N-(3-пиперидиносульфонил-4)-N-метилпиперидиний-монометилсульфат	8,3	50,0x2	в/ж	33,3	+25,0	>0,025
Производное тетрагидро-тиофендиоксида	25,0	50,0x2	в/ж	66,7	+41,7	>0,025

Среди препаратов метаболитного типа действия наиболее активным антидотно-лечебным средством, превосходившим по эффективности на 14% ацетилцистеин, оказался флавианат.

Эффективность рибофлавина, никотинамида, НАДФН₂, витамина В₆ составляла соответственно 28,5, 21,4, 25,0 и 8,3%, что в 2,3, 3, 2,5 и 7,7 раза ниже, чем у флавинола. При применении фосфагена проявлялась тенденция к усилению токсичности ЭХГ. Столь высокие детоксицирующие свойства флавинола определяются, по-видимому, тем, что он в отличие от витамина В₂ представляет собой фактически ФАД и при поступлении в организм сразу же связывается со специфическим белком, образуя ферменты, участвующие в окислительно-восстановительных процессах.

В связи с вышеизложенным несомненный интерес представляет установление локализации и механизма действия флавинола на первом этапе метаболизма эпоксидов. Известно, что при острой интоксикации ЭС за счет ингибирования эпоксидгидролазы, глутатион-S-трансферазы [32, 33] и быстрого падения уровня восстановленного глутатиона [6] фактически происходит блокирование эпоксидгидролазного и глутатион-S-трансферазного путей метаболизма ЭС. В этих условиях особенно при низком напряжении О₂ эпоксиды, как, впрочем, и ареноксиды могут метаболизироваться по третьему альтернативному пути восстановления [28, 34]. Учитывая высокую антидотную эффективность флавинола, низкую никотинамида и НАДФН₂ при остром отравлении ЭХГ, способность никотинамида потенцировать лечебный эффект флавинола [9, 11], нечувствительность флавопротеида к сульфгидрильным ядам, возрастание токсичности ЭХГ под влиянием цистамина дигидрохлорида, являющегося ингибитором НАДФН-цитохром-с-редуктазы [31], а также способность высокорекреационных ЭС легко реагировать с веществами имеющими активные атомы водорода с образованием гидроксильных групп [35], нами высказывается предположение о возможности восстановления эпоксидов на флавопротеидном участке монооксигеназной системы микросом. В пользу этого свидетельствует также и то, что эндоплазматический ретикулум печени помимо окислительных ферментных систем содержит ферменты, которые восстанавливают чужеродные соединения. Причем обе восстанавливающие системы микросом — флавопротеины, у которых простетической группой является ФАД, и их ферментативная активность значительно увеличивается при добавлении рибофлавина, ФМН или ФАД [36]. Кроме этого, флавины являются более сильными окислителями, чем НАД⁺, и могут восстанавливаться как в одно-, так и двухэлектронных процессах. Восстановленные, поверхностно расположенные в мембранах эндоплазматического ретикулума, незкранированные липидами флавины, в том числе НАДФН-специфический флавопротеид, доступны в значительно большей степени, чем НАДН и НАДФН быстрому и прямому реокислению не только молекулярным кислородом, цитохромами С и Р₄₅₀ [37, 38], но и вполне возможно такими сильными окислителями, каковыми являются соединения, имеющие в своем составе эпокси-группу. Причем восстанавливаются как одно-, так и двухэлектронные акцепторы [38, 39]. Этому, вероятно, способствует уменьшение или прекращение тока электронов к цитохрому Р₄₅₀ в связи с алкилированием ЭС SH-групп данного гемопротеида. Известно, что именно SH-группа цитохрома Р₄₅₀ может принимать участие в реакциях переноса электронов при гидроксигировании и перекисном окислении в микросомах [38]. Флавопротеиды не содержат в своей структуре SH-групп и как в очищенном виде, так и в микросомах не чувствительны к сульфгидрильным ядам, к которым относится ЭХГ и другие ЭС [38]. По-видимому, именно с более высокой способностью флавинов к реокислению связан и значительно больший лечебный эффект флавинола по сравнению с НАДФН₂ и никотинамидом, наблюдаемый в наших экспериментах (табл.1).

Следовательно, микросомальные ферменты НАДФН₂-цитохром-с-редуктаза, или НАДФН₂-цитохром-b-редуктаза восстанавливают ФАД в ФАДН₂, который затем неферментативно восстанавливает чужеродные субстраты [36,40] и, по-видимому, ЭС по следующей схеме (рис.1):

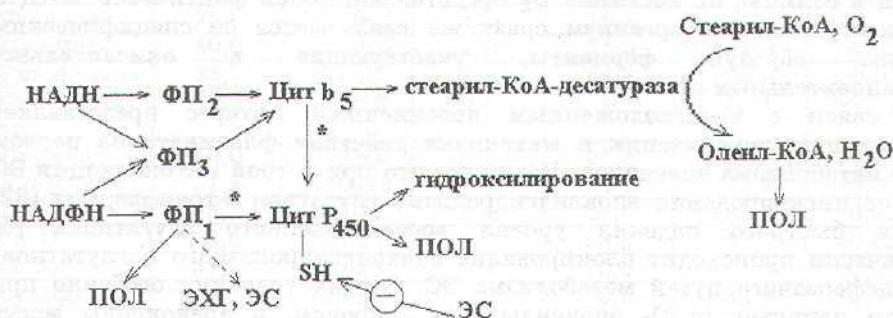


Рисунок 1

* - Предполагаемое уменьшение тока электронов к Цит. P₄₅₀

В результате восстановления ЭХГ образуется 1-хлор-2-гидроксипропан или 3-хлор-1,2-пропандиол – соединения намного менее токсичные, чем исходный галоидуглеводород [41]. Кроме этого, флавиновый фермент алкогольоксидаза может участвовать в окислении образующихся при метаболизме ЭС спиртов в соответствующие альдегиды, а ферменты альдегидоксидаза и ксантинооксидаза – в окислении альдегидов до карбоновых кислот [30].

Что касается возможности участия митохондриального флавопротеида в детоксикации ЭС, то она кажется маловероятной, так как участвующая в восстановлении ФАД сукцинатдегидрогеназа связана и находится на внутренней поверхности внутренней митохондриальной мембраны [40].

Таким образом, в условиях острой интоксикации ЭС, метаболизм этих высокореактивных соединений наряду с глутатион-S-трансферазным и эпоксидгидролазным путями биотрансформации, может, по-видимому, осуществляться от начала и до конца и по третьему альтернативному пути с участием флавопротеидов. Более наглядно этот процесс можно представить на примере метаболизма ЭХГ (рис 2.).

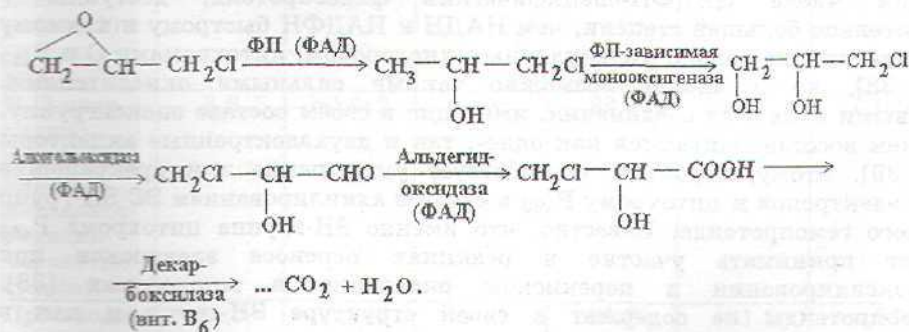


Рисунок 2

Значительный интерес для фармакотерапии интоксикаций ЭС представляет исследование индукторов и ингибиторов микросомальных и цитозольных ферментов. При предварительной обработке крыс индукторами печеночных ферментов фенобарбиталом и бензоном

ожидаемого терапевтического действия не наблюдалось. Более того, оба индуктора уменьшали выживаемость животных: фенобарбитал на 42,8% ($p=0,025$), бензонал на 28,6% ($p>0,025$). Вероятно, это можно объяснить способностью фенобарбитала образовывать при собственном метаболизме эпоксиды, истощать в печени запасы восстановленного глутатиона, а также потенцировать действие ЭС на снижение содержания восстановленного глутатиона [42, 43, 44].

Заслуживает особого внимания довольно высокая эффективность гипополидеммического средства клофибрата, эффективность лечения которым составляла +42,9% ($p=0,025$).

Среди ингибиторов цитохрома P_{450} и микросомального окисления статистически достоверно повышали выживаемость животных производные имидазола (левамизол) и бензимидазола (омепразол). Несколько меньший эффект оказывал $CoCl_2$ (см. табл.1). Эффективность применения других производных имидазола (циметидин) и бензимидазола (дибазол, мебендазол, медамин) не превышала 30% и была статистически незначимой.

Примерно такой же результат был получен при использовании в качестве антидотно-лечебных средств при острой интоксикации ЭХГ нифедицина (+21,4%) и верапамила (+16,7%), что, вероятно, можно расценить как следствие блокады этими препаратами медленных кальциевых каналов гепатоцитов и уменьшения в результате этого накопления свободного Ca в цитозоле клеток печени [45]. Кроме того, нифедицин и верапамил подобно производным имид- и бензимидазола обладают способностью ингибировать цитохром P_{450} и микросомальный метаболизм ксенобиотиков [46].

Исследованиями последних лет экспериментально доказана важная роль цинка в стимуляции синтеза нуклеиновых кислот, белков, регенерации тканей, ограничении способности железа стимулировать свободнорадикальные реакции и предупреждении повреждения клеточных мембран [47]. Это послужило основанием для скринингового исследования препаратов цинка в условиях воздействия на организм ЭС. Профилактическое применение $ZnCl_2$ и $ZnSO_4$ (табл.1) свидетельствует о способности этих соединений заметно увеличивать выживаемость животных при острой интоксикации ЭХГ, что указывает на перспективность их дальнейшего исследования.

Использование в качестве детоксицирующего средства комбинированного препарата сульфасалазина [26] обусловлено способностью последнего ингибировать липоксигеназу, фосфолипазу A_2 и метаболизм лейкотриенов, тогда как его метаболиты являются только ингибиторами липоксигеназы [48]. Как показывают данные таблицы, эффект сульфасалазина составлял +33,3%, был статистически значимым и свидетельствовал о том, что существенное место в патогенезе отравления занимают, по-видимому, нарушения метаболизма арахидоновой кислоты.

Предыдущими исследованиями установлено, что ЭХГ активирует реакции ПОЛ, инициатором которых является, по данным ЭПР-спектрометрии, весьма активная генерация свободных радикалов [1, 3]. Следовательно, поиск эффективных терапевтических средств антидотного типа действия при интоксикации ЭХГ целесообразно проводить и среди соединений, обладающих антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами. Известно, что указанными свойствами обладают конвафлавин, токоферола ацетат, кверцетин, липин, селенит натрия [12, 13, 15, 16, 27, 49], прополон [25], а также спленин и виллозен [22]. Проведенные нами эксперименты показали, что при интоксикации ЭХГ хорошо выраженный и статистически достоверный результат наблюдался только при использовании кверцетина (+35,7%) и липина (+43,7%).

Эффективность токоферола ацетата, конвафлавина, спленина и вилозена составляла 10,9, 25,0, 18,2 и 9,1% соответственно. Селенит натрия, бетулинол и прополон не влияли на исход интоксикации.

Наряду с известными препаратами скринингу подвергались также и вновь синтезированные соединения (2-амино-5-окси-3-тозил-4,6,7-триметилбензо(в)фуран, 2-амино-5-окси-3-(хинолин-2-ил)-4,6,7-триметилбензо(в)фуран, α -(пиридин-2-ил)- α -(3,4-диоксинафтил-1)ацетонитрил, N-(3-пиперидиносульфоланил-4)-N-метилпиперидиниймонометилсульфат, производное тетрагидротиофендиоксида), проявившие наиболее высокую антиоксидантную активность в предварительных опытах *in vitro* [50, 51, 52]. Выживаемость животных при внутрижелудочном введении этих веществ была выше, чем при применении токоферола ацетата и примерно соответствовала таковой у конвафлавина. Это можно расценивать как вклад антиоксидантного компонента в антидотную активность этих соединений. Наблюдаемый нами более высокий эффект лечения (+41,7%) у производного тетрагидротиофендиоксида свидетельствует о том, что, кроме антиоксидантной активности, этому веществу присущи, по всей вероятности, и хорошо выраженные детоксицирующие свойства.

Таким образом, результаты скрининговых исследований позволяют заключить, что в условиях острой интоксикации ЭХГ из 38 проверенных веществ выраженную детоксицирующую активность проявляли кверцетин, ацетилцистеин, липин, флавионат, клофибрат, препараты цинка, CoCl_2 , сульфасалазин, левамизол, омепразол и производное тетрагидротиофендиоксида. Индукторы монооксигеназной системы, в отличие от ингибиторов цитохрома P_{450} , усугубляют течение острой интоксикации ЭХГ. По-видимому, важная роль в обезвреживании ЭС принадлежит альтернативному пути метаболизма эпоксидов с участием флавиновых ферментов - НАДФН-цитохром-с-редуктазы, ФП-зависимой монооксигеназы, алкогольоксидазы, альдегидоксидазы и ксантинооксидазы, что открывает большие перспективы для целенаправленного поиска новых средств профилактики и лечения отравлений ЭС.

Полученные в данной работе результаты послужили основанием для более детального изучения влияния отобранных в скрининге препаратов, а также их наиболее рациональных комбинаций на состояние лимитирующих звеньев патогенеза острой и подострой интоксикации ЭС.

SUMMARY

In the conditions of the acute peroralis intoxication of albino rats with epichlorhydrine (EChG) in dose of LD_{50} - LD_{100} the screening among 33 preparations, which are well-known and 5 which are newly synthesizer was conducted. It was shown that quercetine, acetylcysteine, lipine, flavinate, clofibrate, the preparations of zinc, cobaltum (II) chloride, sulfasalazine, laevamysole, omeprazole and the derivative of tetrahydrotiophendioxide have detoxycants' features. The inductors of monoxygenase system in difference from cytochrome P_{450} inhibitors may complicate the running of the acute intoxication, caused by EChG.

It is supposed that there is an alternative path of metabolism EchG and other epoxyde compounds with taking part of flavine enzymes: microsomal NADPH-cytochrome-c-reductase, FP-dependent monoxygenase, alcoholoxydaze, aldehydoxydaze and xanthineoxydaze.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новые аспекты фармакотерапии интоксикаций промышленными веществами/В.Д.Лукьянчук, И.Ю.Висоцкий, Л.В.Савченко, Г.В.Брюханов// Экология промышленного региона Донбасса и реактивность организма: Сб. науч. тр. Луганского мед. ин-та. - Вып. 7. - Луганск, 1990. - С. 61-67.
2. Лук'янчук В.Д., Висоцкий І.Ю. Роль лейкотрієнів у патогенезі епіхлоргідринової інтоксикації та корекція кверцетином виниклих змін// Фундаментальні механізми

- розвитку патологічних процесів, Дніпропетровськ, 23-25 вересня, 1992: Тез. доп. - Дніпропетровськ, 1992. - С. 71-72.
3. Состояние монооксигеназной и антиоксидантной систем при воздействии экстремальных факторов/ В.Д.Лукьянчук, И.Ю.Высоцкий, Л.В.Савченкова и др.//Экология промышленного региона Донбасса: Сб. науч. тр. Луганского мед. ин-та. - Луганск, 1998. - С. 98-102.
 4. Высоцкий И.Ю. Влияние эпихлоргидрина на эндогенный биосинтез простагландинов и циклических нуклеотидов в печени крыс// Материалы научной сессии "Актуальные проблемы экологической иммунологии и аллергологии", Луганск, 12-26 декабря, 1992: Тез. докл. - Киев-Луганск, 1992. - С. 27.
 5. Лукьянчук В.Д., Высоцкий И.Ю., Грызунова Г.К. Молекулярные механизмы обратимого взаимодействия эпихлоргидрина с белками сыворотки крови белых крыс //Материалы науково-практичної конференції "Актуальні питання використання лабораторних тварин в медико-біологічних дослідженнях": Тез. доп. - Чернівці, 1992. - Т. 1. - С. 86.
 6. Лукьянчук В.Д. Изыскание специфических средств лечения отравлений эпихлоргидрином и полупродуктами его синтеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1979. - 24 с.
 7. Лукьянчук В.Д., Мурашко С.В. Изыскание антидотно-лечебных средств среди антиоксидантов при интоксикации ДНОК// Физиологически активные вещества. - 1986. - Вып. 18. - С. 46-49.
 8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, 1978. - 294 с.
 9. Высоцкий И.Ю. Антидотно-лечебные свойства флаваната при острой интоксикации эпихлоргидрином// Экспериментальна фармакологія - клініці, Вінниця-Київ, 22-23 жовтня, 1992: Тез. доп. - Вінниця-Київ, 1992. - С. 11-12.
 10. Высоцкий И.Ю., Комаревцева И.А. Новые аспекты молекулярных механизмов гепатопротекторной активности кверцетина// Экспериментальна фармакологія - клініці, Вінниця-Київ, 22-23 жовтня, 1992: Тез. доп. - Вінниця-Київ, 1992. - С. 12-18.
 11. Высоцкий И.Ю. К вопросу этиотропной терапии в токсикогенной фазе эпихлоргидриновой интоксикации// Материалы научной сессии "Актуальные проблемы экологической иммунологии и аллергологии", Луганск, 12-26 декабря, 1992: Тез. докл. - Киев-Луганск, 1992. - С. 28.
 12. Лукьянчук В.Д., Стефанов А.В., Высоцкий И.Ю. Фармакотерапия липином токсических поражений печени летучими компонентами эпоксидных смол// Актуальні проблеми клінічної фармакології: Тез. доп. I Української наукової конференції за участю країн СНД. - Вінниця, 1993. - С. 112-113.
 13. Высоцкий И.Ю. Эффективность комбинированного применения ацетилцистеина, кверцетина и токоферола ацетата при токсических поражениях печени промышленными ядами// Материалы докладов V региональной научной конференции иммунологов, инфекционистов, генетиков, аллергологов Луганской области: Тез. докл. - Москва-Луганск, 1992. - С. 26.
 14. Высоцкий И.Ю. Фармакологическая эффективность кверцетина при остром ингаляционном поражении печени летучими компонентами эпоксидных смол//Материалы II наукової сесії "Актуальні проблеми екологічної та клінічної імунології, алергології та генетики": Тез. доп. - Київ-Луганськ, 1993. - С. 5.
 15. Комбіноване застосування гепатозахисних засобів при гострій інтоксикації леткими компонентами эпоксидних смол/ І.Ю. Висоцький, О.В.Стефанов, В.Д.Лук'янчук, Г.Є.Алещенко// V Конгрес світової федерації українських лікарських товариств, Дніпропетровськ, 4-9 вересня, 1994: Матеріали. - Дніпропетровськ, 1994. - С. 50.
 16. Лук'янчук В.Д., Висоцький І.Ю. Сучасні аспекти антидотної та патогенетичної терапії токсичних уражень печінки леткими компонентами эпоксидних смол// V Конгрес світової федерації українських лікарських товариств, Дніпропетровськ, 4-9 вересня, 1994: Матеріали. - Дніпропетровськ, 1994. - С. 58.
 17. Высоцкий И.Ю., Комаревцева И.А. Коррекция ацетилцистеином эндогенного биосинтеза простагландинов и циклических нуклеотидов при поражении печени эпихлоргидрином// Экология Донбасса: Сб. науч. тр. молодых ученых и специалистов. - Луганск, 1993. - С. 168.
 18. Использование блокатора кальциевых каналов в терапии токсических гепатопатий/В.Д.Лукьянчук, И.Ю. Высоцкий, Л.В.Савченкова и др.// Влияние факторов внешней среды на реактивность организма: Матер. регион. науч.-практ. конф. - Киев-Ворошиловград, 1990. - Т. 1. - С. 140-141.
 19. Высоцкий И.Ю., Качанова А.А., Вижунюв В.Л. Гепатозащитный эффект цистамина в условиях острой интоксикации тетрахлорметаном// I Итоговая научно-практическая конференция, посвященная вопросам теоретической и клинической медицины, Сумы, 20-21 апреля, 1995: Тез. докл. - Сумы, 1995. - С. 5.
 20. Лукьянчук В.Д., Высоцкий И.Ю., Грызунова Г.К. Влияние кверцетина на связывающую способность сывороточных белков по отношению к эпихлоргидрину//Лекарственные средства Украины, синтез, научные исследования, производство, реализация, Харьков, 23-24 сентября, 1992: Тез. докл. - Харьков, 1992. - С. 208.
 21. Савченкова Л.В., Высоцкий И.Ю., Мусатова З.И. Биофлавоноид кверцетин - высокоэффективный антиоксидант. - Киев, 1990. - 6 с. (Деп. в УкрНИИТИ 6.08.1990, №1248, Ук 90).
 22. Иммуномодулирующий эффект вилозена и спленина при лечении больных острым и хроническим токсико-аллергическим гепатитом/ В.М.Фролов, Н.А.Пересадин, И.Ю.Высоцкий и др.// Лікарська справа. - 1993. - №5-6. - С. 70-72.
 23. Шевченко А.М., Яворський А.П. Профілактика профінтоксикацій при виробстві і примененні эпоксидних смол. - К.: "Здоров'я", 1985. - 96 с.

24. Ширинова С.Б., Лагунова В.В., Ваширзаде А.А. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы у работающих в производстве эпихлоргидрина // Токсикол. гигиена, клиника и профилактика воздействия хлорист. аллила на организм работающих в пр-ве эпихлоргидрина. - Сумгаит, 1983. - С. 175-188.
25. Порохняк Л.А. Фармакологическая коррекция токсических поражений печени: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Москва, 1988. - 44 с.
26. Барановский П.В., Высоцкий И.Ю. Сульфасалазин при ревматоидном артрите //Терапевтический архив. - 1989. - Т. 61. - №5. - С. 138-140.
27. Высоцкий И.Ю. Эффективность токоферола ацетата и селенита натрия при поражении печени тетрациклином и четыреххлористым углеродом в различные сезоны года: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1985. - 24 с.
28. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. - М.: Наука, 1985. - 304 с.
29. Кобылков В.А. Питохромы семейства Р-450 и их роль в активации проканцерогенов //Итоги науки и техники. Серия "Биологическая химия".-М.: ВИНТИ, 1990.-Т. 35. - 192 с.
30. Румянцев А.П., Тиунова Л.В., Остроумова Н.А. Метаболизм органических соединений жирного ряда //Итоги науки и техники. Серия "Токсикология". - М.: ВИНТИ, 1981. - Т. 12. - С. 65-116.
31. Тиунов Л.А. Основные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме человека и животных //Итоги науки и техники. Серия "Токсикология".- М.: ВИНТИ, 1981. - Т.12. - С. 5-64.
32. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов /Под ред. В.А.Филова. - Л.: "Химия", 1990. - С. 516.
33. Яворовский А.П. Гигиена труда при получении и переработке эпоксидных смол и пластических масс: Дис. докт. мед. наук: 14.00.07. - К., 1990. - 494 с.
34. Oesch F. Fate of epoxides //Biol. React. Intermed. 2. Proc. 2nd Int. Symp. Guildford, 14-17 July 1980. Pt. A. - New York; London, 1982. - P. 39-52.
35. Хувик Р., Ставерман А. Химия и технология полимеров. - Л.: Химия, 1966. - Т. 2. - 1124 с.
36. Парк Денис В. Биохимия чужеродных соединений. - М.: Медицина, 1978. - 288 с.
37. Мецлер Д. Биохимия. - М.: Мир, 1980. - Т. 2. - 608 с.
38. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.
39. Современные методы в биохимии /Под ред. В.Н.Ореховича. - М.: Медицина, 1977. - 392 с.
40. Биохимия человека /Р.Марри, Д.Греннер, П.Мейес, В.Родуэлл. - М.: Мир, 1993.- Т.1.-382 с.
41. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Эпихлоргидрина. - Вып. 33. - Женева: Медицина, 1988. - 46 с.
42. Методические разработки к практическим занятиям - семинарам по клинической педиатрической фармакологии /Под ред. В.А.Гуселя. - Л.: Изд-во ЛПМИ, 1984. - 88 с.
43. Siegers C.-P., Kubscher W., Younes M. Glutathione-S-transferase and GSH-peroxidase activities during the state of GSH-depletion leading to lipid peroxidation in rat liver //Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol. - 1982. - 37. - №2. - P. 163-169.
44. Carle Michael J., Fry Jeffrey R. Detection of reactive metabolites in vitro //Toxicology. - 1989. - 54. - №1. - P. 101-110.
45. Calcium et mort cellulaire /A. Mallat, C. Pavoine, S. Lotersztajn, F. Pecker //Gastroenterol. clin. et biol. - 1987. - 11. - №6-7. - P. 445-448.
46. Maenpra J., Ruskoaho H., Pelkonen O. Inhibition of hepatic microsomal drug metabolism in rats by bile calcium antagonists // Pharmacol. and Toxicol. - 1989. - 64. - №5. - P. 446-450.
47. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. - Л.: Медицина, 1989. - 318 с.
48. Allgayer H., Stenson W.F. A comparison of effects of sulfasalazine and its metabolites on the metabolism of endogenous vs. exogenous arachidonic acid //Immunopharmacology. - 1988. - 15. - №1. - P. 39-46.
49. А.с. 1836949 СССР, МКИ А 61 К 31/135. Способ лечения больных пигментным гепатозом Жильбера /В.М.Фролов, В.Д.Лукьянчук, Н.А.Пересадин, И.Ю.Высоцкий. - Оpubл. 30.08.1993, Бюл. №32.
50. А. с. 1602004 СССР, МКИ А 61 К 31/35. 3-замещенные 2-амино-5-окси-4,6,7-триметилбензо(б)фураны, обладающие антиоксидантной активностью /В.П.Маковецкий, В.Д.Лукьянчук, В.В.Жирнов, И.С.Чекман, Б.С.Бравер-Чернобульская, Ю.М.Воловенко, И.Ю.Высоцкий, Л.В.Савченкова. - Оpubл. 23.10.1990, Бюл. №39.
51. А.с. 1624954 СССР, МКИ А 61 К 31/44. α -(Пиридин-2-ил)- α -(3,4-диоксиафтил-1-уацетонитрил, обладающий антиоксидантной активностью /В.П.Маковецкий, В.Д.Лукьянчук, И.Ю.Высоцкий. - Оpubл. 30.01.1991, Бюл. № 4.
52. А.с. 1732646 СССР, МКИ А 61 К 31/10. N-(3-Пиперидиносульфоланил-4)-N-метилпиперидиниймонометилсульфат, обладающий антиоксидантной активностью /А.И.Луик, П.Г.Дульнев, В.Д.Лукьянчук, И.Ю.Высоцкий, Л.В.Савченкова. - Оpubл. 7.05.1992, Бюл. №17.

Поступила в редколлегию 16 сентября 1998 г.