

УДК 613.632-036.6/.8:615.279

**АНТИДОТНЫЕ СВОЙСТВА N-ВИНИЛПИРРОЛИДОН-N,
N-ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛМЕТАКРИЛАТ-ВИНИЛБУТИЛОВОГО
ЭФИРА ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭПИХЛОРИДРИНОМ**

И. Ю. Высоцкий, д-р мед. наук, профессор;

И. П. Федорова, канд. хим. наук, доцент;*

*Е. И. Высоцкая**, студентка;*

Р. А. Храмова, канд. мед. наук, доцент;

И. В. Черная, канд. биол. наук, ст. преподаватель,

*Медицинский институт Сумского государственного университета,
г. Сумы;*

**Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, г. Киев;*

***Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев*

Опыты проведены на белых крысах-самцах линии Wistar и мышах линии BALB /с. Установлено, что сополимер N-винилпирролидона с диметиламиноэтилметакрилатом и винилбутиловым эфиром (N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ) проявляет выраженную детоксицирующую и антидотную активность по отношению к эпихлоргидрину (ЭХГ), что реализуется улучшением клинической картины интоксикации, увеличением выживаемости и сроков гибели животных, а также уменьшением концентрации ЭХГ в сыворотке крови. По способности увеличивать выживаемость животных и уменьшать концентрацию ЭХГ в сыворотке крови N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ существенно превосходит препараты сравнения энтеродез (Э) и гемодез (Г) как при энтеральном, так и при парентеральном путях введения в организм, а N-винилпирролидон-диметиламиноэтилметакрилат – при парентеральном воздействии. Э и Г проявляют сравнительно невысокую детоксицирующую активность.

По результатам определения острой токсичности N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ можно отнести к группе умеренно токсичных и относительно безопасных (3-й класс опасности) веществ, что указывает на возможность его применения при отравлении ЭХГ и другими веществами алкилирующего типа действия. Обсуждается возможный механизм детоксицирующей активности изучаемого сополимера.

Ключевые слова: *эпихлоргидрин, высокомолекулярные соединения, энтеродез, гемодез, токсичность.*

Досліди проведені на білих щурах-самцях лінії Wistar і мишах лінії BALB /с. Встановлено, що сополімер N-вінілпіролідону з диметиламіноетилметакрилатом і вінілбутиловим ефіром (N-ВП-N, N-ДМАЕМ-ВВ) проявляє виражену детоксикаційну й антидотну активність стосовно епіхлоргідрину (ЕХГ), що реалізується поліпшенням клінічної картини інтоксикації, збільшенням виживання і термінів загибелі тварин, а також зменшенням концентрації ЕХГ у сироватці крові. За здатністю збільшувати

виживання тварин і зменшувати концентрацію ЕХГ у сироватці крові N-ВП-N, N-ДМАЕМ-ВВ істотно перевершує препарати порівняння ентеродез (Е) і гемодез (Г) як при ентеральному, так і при парентеральному способах введення в організм, а N-вінілпіролідону-диметиламіноетилметакрилат - при парентеральному введенні. Е і Г проявляють порівняно невисоку детоксикаційну активність.

За результатами визначення гострої токсичності N-ВП-N, N-ДМАЕМ-ВВ можна віднести до групи помірно токсичних і відносно безпечних (3-й клас небезпеки) речовин, що свідчить про можливість його застосування при отруєнні ЕХГ та іншими речовинами алкилувального типу дії. Обговорюється можливий механізм детоксикаційної активності досліджуваного співполімеру.

Ключові слова: епіхлоргідрин, високомолекулярні сполуки, ентеродез, гемодез, токсичність.

ВВЕДЕНИЕ

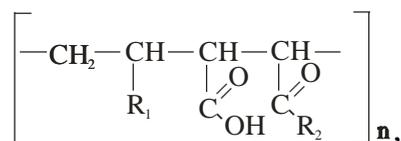
Известно, что алкилирующие соединения находят широкое применение в медицине при лечении новообразований, в химической промышленности, при синтезе глицерина, эпоксидных и ионообменных смол, а также в других отраслях народного хозяйства [1-7]. Отравление этими веществами в результате передозировки или в результате аварийной ситуации на производстве приводит к тяжелым, подчас смертельным последствиям [2, 8-10].

Одним из наиболее распространенных, реакционноспособных и высокотоксичных соединений алкилирующего типа действия является эписулфидрин (ЭСГ). Основным аспектом его токсикодинамики, как впрочем и других веществ алкилирующего типа действия, является блокирование сульфгидрильных, аминных и карбоксильных групп белков различных органов и систем организма [2, 10, 11].

Для лечения отравлений такого рода соединениями применяется тиосульфит натрия [12]. Однако эффективность данного препарата крайне низка и проявляется лишь при введении его в чрезвычайно высоких дозах (2500-3000 мг/кг), что мало реально в практических условиях.

Применяемый для лечения отравлений ЭСГ ацетилцистеин обладает неприятным запахом, способен вызывать тошноту, бронхоспазм, приступы бронхиальной астмы, а при более длительном применении – нарушение функции печени, почек, надпочечников, белков крови. При соприкосновении с металлами и резиной препарат теряет свою активность, образуя при этом сульфиды, обладающие характерным запахом, а при контакте с воздухом он быстро инактивируется. Потеря активности ацетилцистеина наступает также при смешивании его с растворами антибиотиков и протеолитических ферментов [13]. При внутримышечном введении он вызывает резкую болезненность и покраснение в месте введения [14]. К побочным эффектам этого препарата следует отнести также лихорадочное состояние, рвоту, стоматит, ринорею и кровохарканье [15].

Определенный интерес в качестве потенциальных детоксицирующих средств при отравлении алкилирующими соединениями представляют производные сополимера общей формулы:

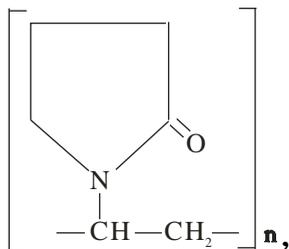


где R₁: -C₆H₅, -OC₄H₉; R₂: -O(CH₂)₂N(CH₃).

Изучен их состав, свойства, зависимость вязкости водных растворов от рН. Описано также каталитическое действие этих полиамфолитов в

реакциях енолизации ацетона, метилэтилкетона, циклогексанона, при которых происходит перенос протонов, играющий важную роль в биохимических внутриклеточных процессах организма. При отравлении ЭХГ эти соединения оказались малоэффективными.

Дезинтоксикационными свойствами при многих патологических состояниях химической и нехимической этиологии обладают препараты низкомолекулярного поливинилпирролидона – гемодез и энтеродез:



имеющие одинаковые структурные фрагменты с ранее описанными нами синтетическими полимерами [9].

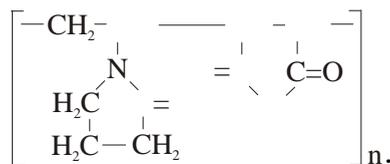
Гемодез используется для парентерального введения, а энтеродез – для энтерального. Данные препараты способны связывать токсические вещества и яды, циркулирующие в крови, поступающие в кишечник, и быстро выводить их через почки и кишечник. Однако гемодез может вызывать понижение артериального давления, а при быстром его введении - затруднение дыхания, ощущение нехватки воздуха, покраснение лица и тахикардию. Его нельзя применять при бронхиальной астме, недостаточности функции сердца и легких, остром нефрите, кровоизлиянии в мозг, аллергии. Энтеродез способен вызывать нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся в виде тошноты и рвоты [13, 14].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

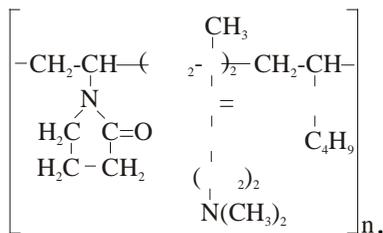
Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования является создание нового водорастворимого сополимера N-винилпирролидона с N, N-диметиламиноэтилметакрилатом и винилбутиловым эфиром и изучение его детоксицирующей активности по отношению к ЭХГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для получения полимера, содержащего третичные аминогруппы, применена реакция сополимеризации. В качестве исходного продукта использован обладающий высокой реакционной способностью сополимер N-винилпирролидон – малеиновый ангидрид:



На основе последнего с помощью реакции сополимеризации синтезирован сополимер N-винилпирролидона с N, N-диметиламиноэтилметакрилатом и винилбутиловым эфиром, содержащий повышенное количество третичных аминогрупп (N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ):

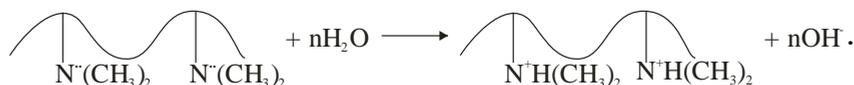


Синтезированное соединение представляет собой белое порошкообразное вещество, хорошо растворимое в воде и спирте. Его состав подтвержден данными элементного, функционального анализа и ИК-спектрами. Молекулярная масса этого полиэлектролита, определенная вискозиметрически, находится в пределах 30-60 кДа, что является оптимальным для полимерных физиологически активных веществ.

Сополимер N-винилпирролидона с малеиновым ангидридом получали нагреванием раствора эквимолярной смеси мономеров в диоксане при 80⁰С в течение 6 ч в присутствии азоизобутиронитрила в качестве инициатора. Очищался сополимер переосаждением из диметилформаида ацетоном при комнатной температуре. Получен белый порошок, растворимый в воде, водных растворах щелочей, выход - 73%. Найдено, %: N 6,40, 6,58; C₁₀H₁₁NO₄. Вычислено, %: N 6,70.

Сополимер N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ получали сополимеризацией исходных мономеров, взятых в соотношении 1:2:1, в бензольном растворе при 80⁰С в присутствии азоизобутиронитрила в течение 8 часов. Образовавшийся сополимер высаживался из бензольного раствора петролейным эфиром при комнатной температуре. Получен белый порошок, растворимый в воде и многих органических растворителях. Выход - 69%. ИК-спектр характеризуется полосами 1710, 1675, 1310, 1250, 1120 см⁻¹. Найдено, %: N 7,91, 7,83; аминное число 135, 138; C₂₈H₅₁N₃O₆. Вычислено, %: N 8,00; аминное число 139.

Что касается пространственной структуры, то N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ является статическим сополимером, поэтому данные о его стереометрии лишены смысла. Однако можно сказать, что, поскольку это вещество является полиэлектролитом, в цепях которого имеется достаточное количество третичных аминогрупп, его макромолекулы в водных растворах представляют собой более или менее развернутые полимерные клубки. Это происходит за счет взаимного отталкивания одноименно заряженных групп. В качестве примера приводим следующую схему:



Детоксицирующая активность вновь синтезированного высокомолекулярного соединения испытана в опытах на белых крысах-самцах линии Wistar, на модели патологического процесса, развивающегося в условиях однократного перорального введения 5% масляного раствора ЭХГ в дозе, равной 180 мг/кг. Исследуемый полиэлектролит вводили в виде 5% водного раствора по 300 мг/кг массы перорально или 100 мг/кг массы внутримышечно по оптимальной лечебно-профилактической схеме: за 30 мин до и через 5 мин после отравления [16, 17].

Для сравнения эффективности изучаемого сополимера отравленным ЭХГ животным по аналогичной схеме и в таких же дозах, как и при применении N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ, вводили ранее синтезированный сополимер N-винилпирролидона с N,N-диметиламиноэтилметакрилатом

(N-ВП-N, N-ДМАЭМ) [8], а также препараты низкомолекулярного поливинилпирролидона – энтеродез внутривенно или гемодез внутривенно.

Активность лечения N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ и препаратами сравнения (энтеродез, гемодез) оценивалась по исходу интоксикации, течению клинической картины отравления, срокам гибели животных и их влиянию на концентрацию ЭХГ в сыворотке крови.

Определение концентрации ЭХГ в сыворотке крови проводили по методике [18, 19]. Кровь у белых крыс отбиралась из бедренной вены через 1, 3, 6 и 24 часа от момента последнего введения изучаемых веществ. За животными наблюдали в течение 14 дней.

Острую токсичность N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ определяли в условиях его однократного внутривенного введения мышам обоего пола массой 20-25 г в виде 5 % водного раствора. Испытуемое вещество вводили мышам в дозе 1000 мг/кг при помощи туберкулинового шприца с ценой деления 0,02 мл и металлического зонда. За животными наблюдали в 1-е сутки непрерывно в течение 6 часов после введения, а в последующие 14 дней – 1 раз в день. Контролем служила группа интактных животных.

Полученные в эксперименте данные обрабатывали статистически с помощью точного метода Фишера для четырехпольной таблицы [20], а также методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента при помощи программы Microsoft Excel-2003 для Windows [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из приведенных в таблице 1 данных видно, что изучаемое соединение оказывает выраженный антидотно-лечебный эффект в условиях острой интоксикации одним из наиболее сильных алкилирующих агентов – ЭХГ.

Под влиянием сополимера N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ происходило достоверное, по сравнению с ЭХГ, уменьшение летальности животных как при пероральном ($p < 0,025$), так и при внутримышечном ($p = 0,025$) путях его введения на 69 и 45 % соответственно. Причем, детоксицирующая активность синтезированного сополимера превосходила таковую у энтеродеза на 44% ($p = 0,025$), а у гемодеза - на 50% ($p < 0,025$). Следует отметить, что гемодез при острой интоксикации ЭХГ практически не оказывал лечебного эффекта.

Таблица 1 - Детоксицирующая активность сополимера N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ в условиях острой интоксикации ЭХГ

Характер опыта	Количество животных			Летальность, %	Достоверность (p)
	всего в опыте	пережило	погибло		
Контроль (ЭХГ)	16	3	13	81,25	
Лечение энтеродезом	16	7	9	56,25	$>0,025^*$
Лечение N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ (перорально)	16	14	2	12,56	$<0,025^*$ $=0,025^{**}$
Контроль (ЭХГ)	15	4	11	73,33	
Лечение гемодезом	14	3	11	78,57	$>0,025^*$
Лечение N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ (внутримышечно)	14	10	4	28,57	$=0,025^*$ $<0,025^{**}$

* - Дано в сравнении с контролем (без лечения).
** - В сравнении с энтеродезом или гемодезом

Клиническая картина у животных, леченных изучаемым соединением, в сравнении с животными, получавшими препараты сравнения (гемодез, энтеродез), характеризовалась менее выраженной симптоматикой

отравления. Они были в те же сроки наблюдения более подвижными, принимали пищу, воду, живее реагировали на звуковой сигнал. Сроки гибели крыс, получавших сополимер N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ, были в 2,8 раза больше, чем у леченных препаратами сравнения.

Таким образом, по выживаемости, течению клинической картины и срокам гибели животных N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ существенно превосходит препараты сравнения гемодез и энтеродез.

Установлено также, что пероральное введение мышам N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ в дозе 1000 мг/кг не вызывает гибели ни одного животного из группы. Каких-либо признаков интоксикации также не обнаружено. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» изучаемое соединение относится к 3-му классу опасности.

Следовательно, N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ относится к группе умеренно токсичных веществ, что делает его относительно безопасным в плане возможности использования в медицинской практике в качестве фармакотерапевтического средства, обладающего детоксицирующим действием по отношению к алкилирующим агентам.

В дальнейшем было вполне обоснованным изучить влияние N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ, N-ВП-N, N-ДМАЭМ и препаратов низкомолекулярного поливинилпирролидона (энтеродез и гемодез) на концентрацию ЭХГ в сыворотке крови в различные сроки после острой интоксикации применяемым ядом.

Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что в условиях острой пероральной интоксикации ЭХГ N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ обладает способностью в значительной степени уменьшать концентрацию яда в плазме крови как при энтеральном, так и при парентеральном путях введения. Этот эффект достоверно превышает таковой у энтеродеза во все сроки исследования, а у гемодеза - через 3, 6 и 24 часа от момента введения препаратов (табл. 2). Причем детоксицирующее действие изучаемого сополимера более выражено при пероральном пути его введения в организм.

Таблица 2 – Влияние сополимеров N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ, N-ВП-N, N-ДМАЭМ и препаратов низкомолекулярного поливинилпирролидона на концентрацию ЭХГ в сыворотке крови в различные сроки после острой интоксикации ЭХГ ($M \pm m$, $n=6$)

Характер опыта	Концентрация ЭХГ, мг/л			
	Сроки исследования (в часах)			
	1	3	6	24
Контроль (ЭХГ)	20,70±0,91	50,87±2,31	34,00±2,46	19,20±1,52
Энтеродез P_1	17,30±1,38 >0,05	42,83±1,20 <0,02	28,17±1,77 >0,05	10,36±0,96 <0,002
Гемодез P_1	18,36±2,03 >0,25	47,08±2,61 >0,25	27,56±1,82 >0,05	12,33±1,38 <0,01
N-ВП-N, N-ДМАЭМ Внутрижелудочно P_1	6,24±1,02 <0,001	5,00±0,99 <0,001	3,92±0,59 <0,001	1,20±0,33 <0,001
P_2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Внутрибрюшинно P_1	19,20±1,51 >0,25	42,33±2,57 <0,05	25,24±3,34 >0,05	14,24±2,51 >0,1
P_3	>0,5	>0,1	>0,5	>0,5
N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВБ Внутрижелудочно P_1	8,33±0,86 <0,001	30,04±2,22 <0,001	12,80±1,13 <0,001	4,08±0,56 <0,001
P_2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Внутрибрюшинно P_1	13,96±1,10 <0,001	36,04±1,62 <0,001	20,24±1,75 <0,002	7,56±0,85 <0,001
P_3	>0,05	<0,01	=0,02	<0,02

Примечание. P_1 – по сравнению с контролем, P_2 – по сравнению с энтеродезом, P_3 – по сравнению с гемодезом

Следует отметить, что энтеродез, тем более, гемодез проявляют невысокую детоксицирующую активность по отношению к ЭХГ. Статистически значимое снижение концентрации яда в сыворотке крови под влиянием энтеродеза отмечалось лишь на 3-м и 6-м часах, а под влиянием гемодеза только на 24-м часу эксперимента.

Сравнение N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ с ранее синтезированным N-ВП-N, N-ДМАЭМ показало, что первое соединение более эффективно при внутрибрюшинном, а второе – при внутрижелудочном пути введения в организм. Следовательно, сополимер N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ по способности уменьшать концентрацию ЭХГ в сыворотке крови как при энтеральном, так и внутрибрюшинном путях введения заметно превосходит препараты-аналоги - производные низкомолекулярного поливинилпирролидона - энтеродез и гемодез, а также N-ВП-N, N-ДМАЭМ – при внутрибрюшинном воздействии.

По-видимому, изучаемый сополимер, благодаря способности находящийся в его составе третичных алкиламиногрупп взаимодействовать с алкилирующими агентами, легко связывает ЭХГ, превращаясь при этом в четвертичные малоактивные аммониевые соли, что, собственно, и обуславливает отмечаемый нами эффект детоксикации. Наличие же в структуре N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ гидрофобного бутилового радикала вносит свой вклад во взаимодействие полиэлектrolита с ЭХГ, а именно: обеспечивать контакт яда и антидота в гидрофобных участках белковых молекул, конкурируя при этом с альбумином [22].

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами результаты позволяют заключить, что по влиянию на выживаемость животных, течению клинической картины отравления, срокам гибели животных и по способности уменьшать концентрацию ЭХГ в сыворотке крови как при энтеральном, так и при парентеральном путях введения в организм N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ проявляет выраженные детоксицирующие и антидотные свойства. При этом по эффективности N-ВП-N, N-ДМАЭМ-ВВ заметно превосходит как препараты сравнения - энтеродез и гемодез, так и N-ВП-N, N-ДМАЭМ в условиях парентерального введения. По результатам определения острой токсичности изучаемое высокомолекулярное соединение можно отнести к группе умеренно токсичных (3-й класс опасности) веществ. Это указывает на перспективность его использования при отравлении не только ЭХГ, но и другими веществами алкилирующего типа действия.

SUMMARY

ANTIDOTE PROPERTIES OF N-VINYLPYRROLIDONE-N,N-DIMETHYLAMINOETHYL METHACRYLATE-VINYL BUTYL ETHER UNDER ACUTE INTOXICATION BY EPICHLORHYDRIN

I. Yu. Vysotsky, I. P. Fedorova, E. I. Vysotskaya**, R. A. Khramova, I. V. Chorna,*

Medical Institute of Sumy State University, Sumy;

**T. Shevchenko Kyiv National University; Kyiv;*

***A. A. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

The experiment was made on white rat-males of Wistar line and on mice of BALB/c line. It was shown that copolymer of N-vinylpyrrolidone with dimethylaminoethyl methacrylate and vinyl butyl ether (N-VP-N,N-DMAEM-VB) had highly detoxifying and antidote activity against epichlorohydrin (ECH), which is implemented by improvement of the clinical picture of intoxication, increased survival and timing of death of the animals, as well as a decrease in the concentration of ECH in blood serum. On its ability to increase survival of animals and reduce the concentration of ECH in blood serum N-VP-N,N-DMAEM-VB substantially exceeds such drugs as enterodesum (E) and haemodesunt (H), both after enteral and parenteral

administration in the body, and N-vinylpyrrolidone-dimethylaminoethyl – after parenteral exposure. E and H show a relatively low detoxifying activity.

According to the results of determination of the acute toxicity N-VP-N, N-DMAEM-VB can be attributed to a group of mildly toxic and relatively safe (third class of danger) substances, that specifies on possibility of its application in the case of poisoning with ECH and other alkylating agents. The possible mechanism of the detoxifying activity of the studied copolymer is under discussions.

Key words: epichlorohydrin, macromolecular compounds, enterodesum, haemodesunt, toxicity.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эпихлоргидрин. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: пер. с англ. В.В. Соколовского. – Женева: Медицина, 1988. – Вып. 33. – 46 с.
2. Лукьянчук В.Д. Изыскание специфических средств лечения отравлений эпихлоргидрином и полупродуктами его синтеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.20 «Токсикология» / В.Д. Лукьянчук. – Киев: НИИ фарм. и токс.– К., 1979. – 24 с.
3. Трахтенберг И.М. Книга о ядах и отравлениях. Очерки токсикологии: монография / И.М. Трахтенберг. – К.: Наук. думка, 2000. – 368 с.
4. Seo J.S. Solid-phase synthesis of sn-1,2- and sn-2,3-diacylglycerols via ring-opening of the glycidyl-bound resin / J.S. Seo, C.M. Yoon, Y.D. Gong // J. Comb. Chem. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 366-369.
5. Клінічна фармакологія: у 2 томах / за ред. І.А. Зупанця, С.В. Налытова, О.П. Вікторова. – Х.: Вид-во НФаУ: «Золоті сторінки», 2007. – Т. 2. – С. 247-260.
6. Detoxication Strategy of Epoxide Hydrolase. The Basis for a Threshold in Chemical Carcinogenesis / M.Arand, M.E.Herrero Plana, J.G. Hengstler et al. // EXCLI Journal. – 2003. - № 2. – P. 22-30.
7. Amacher D.E. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response // Human & Experimental Toxicology. – 2002. - № 21. – P. 253-262.
8. Вредные вещества в промышленности: в 3 томах / под общей редакцией Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – Т. 1. – С. 480-482.
9. Висоцький І.Ю. Токсикодинаміка та терапія гострих інгаляційних отруень епоксидними смолами (експериментальні дослідження): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.06 «Токсикологія» / І.Ю. Висоцький; Державна установа «Інститут фармакології та токсикології». – К., 2007. – 44 с.
10. Висоцький І.Ю. Детоксицирующая активность синтетических полимеров, созданных на основе N-винилпирролидонмалеинового ангидрида при острой интоксикации эпихлоргидрином / И.Ю. Висоцкий, И.И. Федорова, Е.И. Высоцкая, Р.А. Храмова, А.А. Качанова // Вісник СумДУ. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 7-16.
11. Яворовський О.П. Сучасні погляди на механізми дії епоксидних сполук на організм людини / О.П. Яворовський, Л.О. Куюн, Ю.О. Паустовський, В.І. Зенкіна // Довкілля та здоров'я. – 2005. - № 3. – С. 3-10.
12. Голиков С.Н. Неотложная помощь при острых отравлениях / С.Н. Голиков. – М.: Медицина, 1977. – 312 с.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
14. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник / Ф.П. Тринус.– К.: Здоров'я, 1988.– С. 174.
15. Сатоскар Р.С. Фармакология и фармакотерапия: учеб. в 2 томах / Р.С. Сатоскар, С.Д. Бандаркар. – М.: Медицина, 1986. – Т. 1. – С. 338-339.
16. А.с. 1207119 СССР, МКИ СО8 26/10, СО7С 211/04. 2,4,6-Трис(диметиламинометил)-фенильное производное сополимера винилбутилового эфира с малениновым ангидридом, обладающее детоксицирующей активностью по отношению к алкилирующим агентам / Федорова И.П., Яценко К.В., Починков В.Я. и др. (СССР). – Опубл. 22.09.85, Бюл. № 8.
17. Лукьянчук В.Д. Изыскание антидотно-лечебных средств среди антиоксидантов при интоксикации ДНОК / В.Д. Лукьянчук, С.В. Мурашко // Физиологически активные вещества. – 1986. – Вып. 18. – С. 46-49.
18. Методические указания по гигиенической оценке ионообменных полимеров, предназначенных для сахарной промышленности. – К.: ВНИИГИНТОКС, 1987. – 60 с.
19. Грызунова Г.К., Лукьянчук В.Д., Витрищак В.Я. Способ выделения эпихлоргидрина в биологических средах и тканях. – Удостав. на рац. предложение № 2607 вид. 4.02. 1995 г. Луганским медицинским институтом.
20. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
21. Додж М. Эффективная работа с Microsoft Excel 97 / М. Додж, К. Кината, К. Стинсон. – СПб.: ЗАО «Издательство Питер», 1999. – 1072 с.
22. Луйк А.И. Сывороточный альбумин и биотрансформация ядов: монография / А.И. Луйк, В.Д. Лукьянчук. – М.: Медицина, 1984. – 223 с.

Поступила в редакцию 17 июня 2011 г.