

УДК 613.632-036.6/.8:615.279

**ДЕТОКСИЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКИХ
ПОЛИМЕРОВ, СОЗДАНЫХ НА ОСНОВЕ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОН-
МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ЭПИХЛОРГИДРИНОМ**

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;

А.А. Качанова, ассистент

Медицинский институт Сумского государственного университета,
г. Сумы;

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

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

Опыты проведены на белых крысах-самцах линии Wistar и мышях линии BALB/c. Установлено, что сополимеры N-винилпирролидона с диметиламиноэтилметакрилатом (СП-1) и N-винилпирролидона с диметиламиноэтилметакрилатом и винилбутиловым эфиром (СП-2) проявляют выраженную детоксицирующую активность по отношению к эпихлоргидрину (ЭХГ), что реализуется увеличением выживаемости и сроков гибели животных.

По способности сдерживать уменьшение концентрации SH-групп в крови СП-1 в условиях внутрижелудочного введения заметно превосходит ацетилцистеин, но существенно уступает ему при внутрибрюшинном воздействии. Активность СП-2 по степени влияния на уровень SH-групп ниже, чем у СП-1, при внутрижелудочном применении, сравнима с таковой у ацетилцистеина и выше, чем у СП-1, при внутрибрюшинном введении.

СП-1 проявляет антагонизм по отношению к ЭХГ по типу сверхвычитания, а величины антагонизма ЭХГ к СП-1 характеризуются полным вычитанием. Полученные данные могут служить источником дополнительной информации о характере и величине токсического действия изучаемых соединений.

Ключевые слова: эпихлоргидрин, сополимеры, ацетилцистеин, сульфгидрильные группы, токсичность.

Досліди проведені на білих щурах-самцях лінії Wistar і мишах лінії BALB/c. Установлено, що співполімери N-вінілпіролідону з диметиламіноетилметакрилатом (СП-1) і N-вінілпіролідону з диметиламіноетилметакрилатом та вінілбутиловим ефіром (СП-2) проявляють виражену детоксикуючу активність стосовно епіхлоргідрину (ЕХГ), що реалізується збільшенням виживання і строків загибелі тварин.

За здатністю стримувати зменшення концентрації SH-груп у крові СП-1 в умовах внутрішньошлункового введення суттєво перевершує ацетилцистеїн, але суттєво поступає йому при внутрішньоочеревинному впливі. Активність СП-2 за ступенем впливу на рівень SH-груп нижча, ніж у СП-1, при

внутрішньошлунковому застосуванні, приблизно дорівнює такій у ацетилцистеїну і вища, ніж у СП-1, при внутрішньоочеревинному введенні.

СП-1 проявляє антагонізм щодо ЕХГ по типу зверхвіднімання, а величини антагонізму ЕХГ до СП-1 характеризуються повним відніманням. Одержані дані можуть служити джерелом додаткової інформації про характер і величину токсичного впливу досліджуваних сполук.

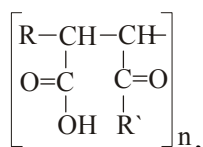
Ключові слова: епіхлоргідрин, співполімер, ацетилцистеїн, сульфгідрильні групи, токсичність.

ВСТУПЛЕНИЕ

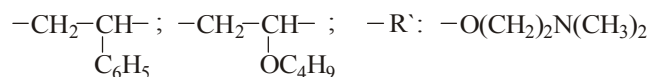
Эпихлоргидрин (ЭХГ) является основным полупродуктом промышленного синтеза глицерина, эпоксидных и ионообменных смол, которые применяются в авиации, ракетостроении, авто- и машиностроении, химической и судостроительной промышленности, а также в медицине [1-4]. Известно [2, 5-7], что ЭХГ является высокореакционноспособным и высокотоксичным веществом, отравление которым приводит к тяжелым и часто смертельным последствиям, связанным с алкилированием сульфгидрильных, аминных, карбоксильных групп белков крови и таких жизненно важных органов, как печень, почки и мозг.

Средством антидотного лечения отравлений ЭХГ, как и другими ядами алкилирующего типа действия, является ацетилцистеин [2]. Однако ацетилцистеин в ряде случаев может вызвать бронхоспазмы и провоцировать приступы бронхиальной астмы, особенно у больных, страдающих этой болезнью. К недостаткам следует отнести и то, что ацетилцистеин обладает специфическим, неприятным запахом и способен вызывать тошноту, а при длительном применении – нарушение функций 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 быстро инактивируется. Потеря активности ацетилцистеина наступает также при смешивании его с растворами антибиотиков и протеолитических ферментов [8]. При внутримышечном введении он вызывает резкую болезненность и покраснение в месте введения [9]. К побочным эффектам этого препарата следует отнести также лихорадочное состояние, рвоту, стоматит, ринорею и кровохарканье [10].

При испытании довольно известных сополимеров малеиновой кислоты общей формулы



где R – стирол, винилацетат, алкилметакрилат, винилалкиловые эфиры и другие виниловые мономеры; R' – диалкиламиноалкилимидные и диалкиламиноалкокси-группы, оказалось, что они практически не эффективны при отравлении ЭХГ и другими алкилирующими агентами. Введение в аналогичные сополимеры в положение –R:



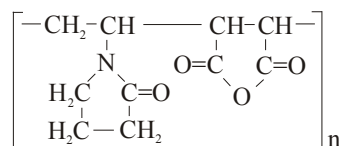
придает им способность катализировать реакции с переносом протонов в клетке, но не способствует появлению детоксицирующих ЭХГ-свойств.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

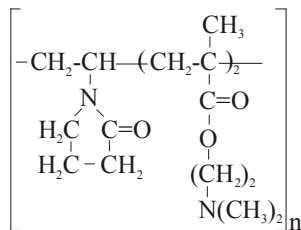
Изучить детоксицирующую активность сополимеров N-винилпирролидона с диметиламиноэтилметакрилатом (СП-1) и с диметиламиноэтилметакрилатом и винилбутиловым эфиром (СП-2), в состав которых входят третичные аминогруппы, по отношению к ЭХГ, обладающему алкилирующим действием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

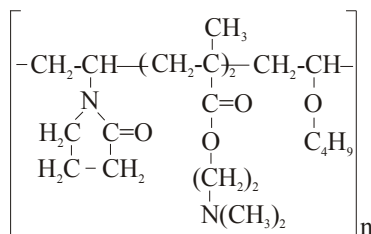
Для получения полимеров, содержащих третичные аминогруппы, применены реакции сополимеризации. В качестве исходного продукта использован обладающий высокой реакционной способностью сополимер N-винилпирролидон – малеиновый ангидрид



На основе последнего с помощью реакции сополимеризации синтезированы полиэлектролиты катионного характера: сополимер N-винилпирролидона с N,N-диметиламиноэтилметакрилатом (СП-1)



и сополимер N-винилпирролидона с N,N-диметиламиноэтилметакрилатом и винилбутиловым эфиром, содержащий повышенное количество третичных аминогрупп (СП-2),



Синтезированные соединения представляют собой белые порошкообразные вещества, хорошо растворимые в воде и в спирте. Их состав подтвержден данными элементного, функционального анализа и ИК-спектрами. Молекулярные массы этих полиэлектролитов, определенные вискозиметрически, находятся в пределах 30-60 кДа, что является оптимальным для полимерных физиологически активных веществ.

Сополимер N-винилпирролидона с малеиновым ангидридом получали нагреванием раствора эквимольной смеси мономеров в диоксане при 80°C в течение 6 ч в присутствии азоизобутиронитрила в качестве инициатора. Очищался сополимер переосаждением из диметилформамида 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-винилпирролидона с N,N-диметил-аминоэтилметакрилатом получали нагреванием бензольного раствора смеси мономеров (1:2) в присутствии азоизобутиронитрила в течение 8 ч при 80°C. Сополимер очищался переосаждением из бензольного раствора петролейным эфиром при комнатной температуре. Получен порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде и во многих органических растворителях. Выход 90%. Найдено, %: N 9,23, 9,11; аминное число 166, 179; C₂₂H₃₉N₃O₅. Вычислено, %: N 9,88; аминное число 171. ИК-спектр характеризуется полосами 1710, 1680, 1300, 1250, 750 см⁻¹.

Сополимер N-винилпирролидона с N,N-диметил-аминоэтилметакрилатом и винилбутиловым эфиром получали сополимеризацией исходных мономеров, взятых в соотношении 1:2:1, в бензольном растворе при 80°C в присутствии азоизобутиронитрила в течение 8 ч. 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.

Детоксицирующая активность вновь синтезированных высокомолекулярных соединений 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 120-180 мг/кг. Исследуемые полиэлектролиты и препарат сравнения ацетилцистеин вводили в виде 5-10% водных растворов по 300 мг/кг массы перорально или 100 мг/кг массы внутривенно по оптимальной лечебно-профилактической схеме: за 30 мин до и через 5 мин после отравления [11, 12].

Активность препаратов оценивалась по исходу интоксикации, течению клинической картины отравления, срокам гибели животных и их влиянию на уровень SH-групп в крови.

Полученные в эксперименте данные обрабатывали статистически с помощью точного метода Фишера для четырехпольной таблицы [13], а также методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента при помощи программы Microsoft Excel-2003 для Windows [14].

Определение концентрации сульфгидрильных групп (SH-групп) проводили по методу [15], который основан на изменении оптической плотности (длина волны 255 нм), происходящей при взаимодействии SH-групп с п-хлормеркурийбензоатом натрия. Кровь у белых крыс отбиралась из хвостовой вены через 1, 6, 12, 24 часа и 3 суток с момента последнего введения изучаемых веществ. Для предупреждения свертывания крови пипетку обрабатывали 1% раствором цитрата натрия.

Оценку взаимодействия СП-1 и ЭХГ, то есть нахождение доз, наиболее эффективно влияющих на величины DL₅₀, в обоих случаях проводили в модельном эксперименте геометрическим способом по В.Б. Прозоровскому [16]. Опыты выполнены на мышах линии BALB/c в двух сериях. В I серии определяли величины DL₅₀ ЭХГ при введении СП-1 в дозах от 0 до 840 мг/кг (3/4 DL₅₀), а во II – величины DL₅₀ СП-1 при введении ЭХГ в дозах от 0 до 178 мг/кг (1DL₅₀). В обоих случаях СП-1 вводили за 30 мин до и через 5 мин после введения ЭХГ внутривенно. СП-1 использовался в виде 2-5% водных растворов, а ЭХГ – в виде 1% масляного раствора. Соединения вводили с помощью туберкулинового шприца с ценой деления 0,02 мл и металлического зонда. За животными наблюдали непрерывно в течение первых суток, а в

последующие 14 дней – 1 раз в день. Значения DL_{50} находили, используя табличный метод В.Б. Прозоровского и соавт. [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, СП-1 оказывает в условиях острой смертельной интоксикации ЭХГ выраженный антидотно-лечебный эффект. Причем детоксицирующая активность синтезированного сополимера достоверно ($P < 0,025$) превосходит таковую при применении ацетилцистеина как при внутрибрюшинном, так и при пероральном путях введения. Клиническая картина у животных, леченных СП-1 в сравнении с животными, получавшими ацетилцистеин, характеризовалась менее выраженной симптоматикой отравления. Так, если у части белых крыс, получавших ацетилцистеин (перорально), в первые дни наблюдения отмечались вялость, тремор, взъерошенность шерсти, плохой прием пищи, слабая реакция на звуковой раздражитель, то животные, леченные СП-1, были в те же сроки более подвижными, имели гладкий шерстяной покров, принимали пищу, воду, на звуковой сигнал реагировали практически так, как интактные животные. Сроки гибели белых крыс, получавших СП-1, были в 1,7-2,8 раза больше, чем у леченных ацетилцистеином.

Таким образом, по выживаемости, течению клинической картины и срокам гибели животных СП-1 при пероральном пути введения его в организм существенно превосходит препарат сравнения ацетилцистеин, который применялся как перорально, так и внутрибрюшинно.

Таблица 1 – Детоксицирующая активность СП-1 в условиях острой интоксикации ЭХГ

Характер опыта	Количество животных			Летальность, %	Достоверность (P)
	Всего в опыте	Пережило	Погибло		
Контроль (ЭХГ)	21	0	21	100	
Лечение ацетилцистеином (внутрибрюшинно)	16	9	7	43,75	<0,025*
Лечение ацетилцистеином (перорально)	16	5	11	68,75	=0,025*
Лечение СП-1 (перорально)	18	17	1	5,55	<0,025* <0,025** <0,025***

* Р дано в сравнении с контролем (без лечения).
 ** В сравнении с ацетилцистеином при внутрибрюшинном пути введения.
 *** В сравнении с ацетилцистеином при пероральном пути введения

В этой связи следует отметить, что СП-1 относится к группе умеренно токсических веществ. Его среднесмертельная доза, как видно из табл. 3, составляет 1120 (980-1270) мг/кг. Согласно ГОСТ 12.1.007.-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» изучаемый сополимер относится к третьему классу опасности, что делает его относительно безопасным и перспективным в плане возможности использования в качестве фармакотерапевтического средства детоксицирующего типа действия.

В дальнейшем было вполне обоснованным изучить влияние этого соединения на один из триггерных механизмов в развитии острой интоксикации ЭХГ, который связан с нарушением тиол-дисульфидного обмена в организме отравленных животных [6, 18]. В результате проведенных исследований установлено, что спустя 12, 24 и 72 часа после воздействия галогидроуглеводорода содержание SH-групп в крови

достоверно снижалось, соответственно на 41, 55 и 39% (табл. 2). Вероятно столь резкое уменьшение уровня SH-групп под воздействием ЭХГ происходит за счет истощения запасов глутатиона, который является основным низкомолекулярным эндогенным детоксицирующим соединением в организме.

Применение в указанных условиях интоксикации ацетилцистеина заметно сдерживало падение уровня SH-групп в более поздние строки эксперимента, особенно при внутрибрюшинном введении препарата. Их концентрация при внутрибрюшинном пути введения ацетилцистеина повышалась по сравнению с контролем через 12, 24 и 72 ч на 48, 82 и 48% соответственно, а при внутрижелудочном введении – всего на 38, 45 и 25%, не достигая при этом величин, регистрируемых у интактных животных. Внутрижелудочное применение по лечебно-профилактической схеме СП-1 показало, что изучаемый сополимер практически полностью сдерживает снижение содержания SH-групп, наступающее при острой интоксикации ЭХГ. Этот эффект через 12, 24 часа и особенно на 3-и сутки достоверно больше, чем у ацетилцистеина при аналогичном пути введения (см. табл. 2).

Таблица 2 - Влияние СП-1, СП-2 и ацетилцистеина на содержание SH-групп в крови в различные сроки после острой интоксикации ЭХГ, ($M \pm m$, $n=6-8$)

Характер опыта	SH-группы, ммоль/л				
	Сроки исследования (в часах)				
	1	6	12	24	72
Интактные	19,75±0,49	20,53±0,65	21,86±0,71	21,09±0,77	19,16±0,85
Контроль (ЭХГ) P	18,81±0,80 >0,25	20,04±0,52 >0,5	12,79±0,69 <0,001	9,43±0,88 <0,001	11,73±0,57 <0,001
Ацетилцистеин внутрижелудочно P ₁	21,64±0,64 <0,02	21,89±0,76 >0,05	17,61±0,56 <0,001	13,65±0,50 <0,001	14,62±0,67 <0,01
внутрибрюшинно P ₁	20,16±0,83 >0,25	22,02±1,22 >0,1	18,97±1,92 <0,02	17,15±1,94 <0,01	17,34±1,91 <0,05
СП-1 внутрижелудочно P ₁	22,28±0,82 <0,01	23,03±0,81 <0,01	21,34±0,54 <0,001	18,33±0,60 <0,001	21,59±0,76 <0,001
P ₂	>0,5	>0,25	<0,001	<0,001	<0,001
внутрибрюшинно P ₁	17,50±1,44 >0,25	19,55±2,67 >0,5	14,70±1,17 >0,1	12,84±1,01 <0,05	14,18±1,63 >0,1
P ₃	>0,1	>0,25	>0,05	>0,05	>0,1
СП-2 внутрижелудочно P ₁	17,78±1,28 >0,5	18,56±1,80 >0,25	16,10±1,45 >0,05	16,45±1,94 <0,01	17,92±1,58 <0,01
P ₂	<0,05	>0,1	>0,25	>0,1	>0,05
внутрибрюшинно P ₁	20,70±2,08 >0,25	18,93±1,13 >0,25	17,33±1,82 <0,05	15,47±1,95 =0,02	17,92±1,90 <0,02
P ₃	>0,5	>0,05	>0,5	>0,5	>0,5

Примечания: 1. P - по сравнению с интактными животными.
2. P₁ - по сравнению с контролем.
3. P₂ - по сравнению с ацетилцистеином (внутрижелудочно).
4. P₃ - по сравнению с ацетилцистеином (внутрибрюшинно)

Противоположная картина отмечается при внутрибрюшинном введении ацетилцистеина и СП-1. В этом случае эффект СП-1 был на 11-25% меньше, чем у ацетилцистеина во все сроки исследования.

Своеобразное влияние на детоксицирующие свойства СП-1 оказывает введение в его состав звеньев винилбутилового эфира, что приводит к образованию СП-2. Как видно из табл. 2, антидотно-лечебные свойства такого полиэлектролита заметно понижены по сравнению с СП-1 при энтеральном пути введения. Так, если под влиянием СП-1 уровень

SH-групп в крови возрастал по отношению к контролю в поздние сроки эксперимента на 67-94%, то под воздействием СП-2 – на 26-74%. Более того, если в первые шесть часов опыта введение СП-1 увеличивало содержание SH-групп белков и низкомолекулярных соединений в крови на 15-18%, то СП-2 практически не влиял на их концентрацию. При сравнении СП-2 с ацетилцистеином в условиях внутрижелудочного введения эффективность сополимера в первые 12 ч эксперимента была на 8-18% ниже, а на 1-3-и сутки – на 20-22% выше, чем у препарата сравнения ацетилцистеина.

В то же время при внутрибрюшинном введении СП-2 его детоксицирующая активность значительно выше, чем у СП-1, и приближается к таковой у ацетилцистеина при аналогичном пути введения в организм белых крыс. Различия в уровне SH-групп при воздействии ацетилцистеином и СП-2 в этом случае не носят достоверного характера ($P_3 > 0,05-0,5$). Последнее, по-видимому, вызвано способностью гидрофобного бутилового радикала, окруженного полярными третичными диметиламиногруппами с высокой реакционной способностью по отношению к ЭХГ, вносить свой вклад во взаимодействие полиэлектролита с ЭХГ, а именно: обеспечивать контакт яда и антидота в гидрофобных участках белковых молекул [19].

Следовательно, СП-1 по способности сдерживать уменьшение концентрации SH-групп белков и низкомолекулярных соединений в крови, наступающее в результате их алкилирования ЭХГ, заметно превосходит ацетилцистеин при внутрижелудочном пути введения, но существенно уступает ему при внутрибрюшинном воздействии. Эффективность СП-2 более выражена при внутрибрюшинном введении и сравнима с таковой у ацетилцистеина.

По-видимому, изучаемые сополимеры, благодаря способности находящихся в их составе третичных алкиламиногрупп взаимодействовать с алкилирующими агентами, легко связывают ЭХГ, превращаясь при этом в четвертичные малоактивные аммониевые соли, что, собственно, и обуславливает отмечаемый нами эффект детоксикации.

Известно, при изучении антидотных свойств вещества наиболее значимой является всесторонняя характеристика его влияния на токсическое действие яда, в первую очередь на величину летальных доз. Представляет также интерес влияние яда на токсическое действие противоядия [16]. С этой точки зрения весьма интересным было найти наиболее эффективные дозы СП-1, влияющие на величины DL_{50} ЭХГ, и, наоборот, наиболее эффективные дозы ЭХГ, влияющие на величины DL_{50} СП-1. Найденные величины DL_{50} в обеих сериях опытов приведены в табл. 3.

Таблица 3 - Величины DL_{50} для мышей линии BALB/c при внутрижелудочном введении СП-1 за 30 минут до- и через 5 минут после внутрижелудочного введения ЭХГ ($M \pm m$, $n=8$)

Серия I				Серия II			
Дозы СП-1		Дозы ЭХГ	Относительная величина	Дозы ЭХГ		Дозы СП-1	Относительная величина
мг/кг	Доли DL_{50}	DL_{50} , мг/кг		мг/кг	Доли DL_{50}	DL_{50} , мг/кг	
0	0	178±20	1,00±0,11	0	0	1120±145	1,00±0,13
280	1/4	272±110	1,53±0,62	89	1/2	1360±550	1,21±0,49
420	3/8	282±55	1,58±0,31	133,5	3/4	1720±550	1,53±0,49
560	1/2	355±65	1,99±0,36	178	1	1500±350	1,34±0,31
840	3/4	300±70	1,68±0,39				

Примечание. Относительная величина - отношение DL_{50} к таковой без антагониста

По данным таблицы построен график (рис. 1), на котором стрелками и цифрами показана последовательность испытаний. В результате определения тангенсов углов α и β находим коэффициенты воздействия (K), характеризующие отношение СП-1 и ЭХГ.

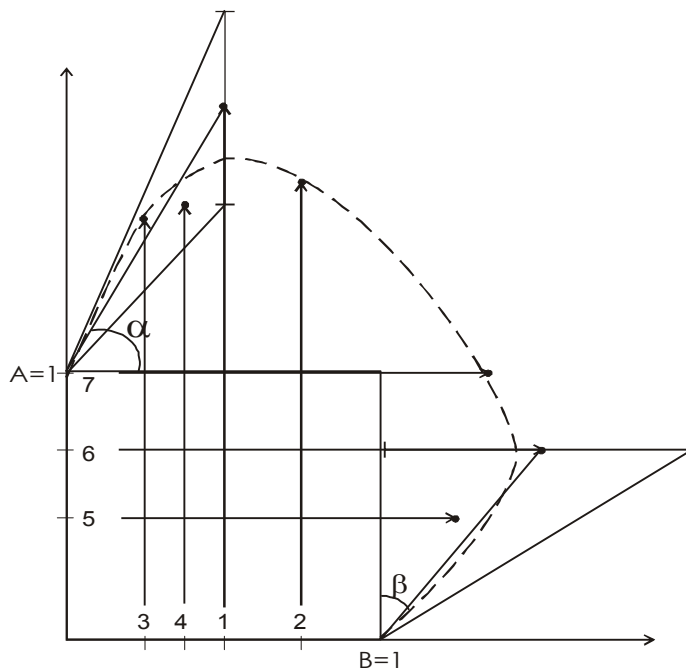


Рисунок 1 - Изоболограммы, отражающие двухстороннее воздействие СП-1 (B) и ЭХГ (A)

По осям координат - относительные величины DL_{50} исследуемых соединений. Стрелки и цифры отражают последовательность определений при прохождении экстремальных точек, нанесенных на график со средней ошибкой. Углы α и β используются для нахождения коэффициентов воздействия B на дозу A и A на дозу B.

Построенная изоболо свидетельствует о наличии взаимного антагонизма, причем СП-1 является более сильным антагонистом ЭХГ, чем ЭХГ по отношению к СП-1. Измеряя угол α (62°), находим коэффициент воздействия СП-1 на DL_{50} ЭХГ:

$$K_{\text{СП-1-ЭХГ}} = -1,88(\pm 0,65).$$

Если полный антагонизм характеризуется $K = -1$, то $K = -1,88(\pm 0,65)$ следует оценить как сверхвычитание. Следовательно, СП-1 проявляет антагонизм по отношению к ЭХГ по типу сверхвычитания. Измеряя угол β (35°), находим коэффициент воздействия ЭХГ на DL_{50} СП-1:

$$K_{\text{ЭХГ-СП-1}} = -0,7(\pm 0,63),$$

что можно расценить с учетом средней ошибки лишь как полное вычитание.

Полученные нами данные в определенной мере согласуются с результатами исследований В.Б. Прозоровского, изучавшего эффективность фенбарбитала как противоядия при отравлении кордиамином [16]. По-видимому, установленные закономерности могут

встречаться и при взаимодействии других токсических веществ и антидотов, используемых в высоких дозах, и могут служить источником дополнительной информации о характере и величине этого взаимодействия.

ВЫВОДЫ

1 В результате проведенных исследований установлено, что сополимеры СП-1 и СП-2, содержащие большое количество диметиламиногрупп, проявляют выраженную детоксицирующую активность по отношению к ЭХГ, что реализуется увеличением выживаемости, сроков гибели животных, уровня SH-групп в крови и улучшением клинической картины острой интоксикации.

2 По способности сдерживать уменьшение концентрации SH-групп в крови СП-1 в условиях внутрижелудочного введения заметно превосходит ацетилцистеин, но существенно уступает ему при внутрибрюшинном воздействии. Активность СП-2 по степени влияния на уровень SH-групп ниже, чем у СП-1, при внутрижелудочном применении, сравнима с таковой у ацетилцистеина и выше, чем у СП-1, при внутрибрюшинном введении.

3 Определенные тангенсы углов, коэффициенты воздействия и построенная изоболограмма характеризуют отношения СП-1 и ЭХГ как взаимный антагонизм. У СП-1 он проявляется по отношению к ЭХГ по типу сверхвычитания, а величины антагонизма ЭХГ к СП-1 характеризуются полным вычитанием. Полученные данные могут служить источником дополнительной информации о характере и величине токсического действия изучаемых соединений.

SUMMARY

DETOXICATIVE ACTIVITY OF SYNTHETICAL POLYMERS CREATED ON THE BASIS OF N-VINYLPYRROLIDONE-MALEINIC ANHYDRIDE AT ACUTE INHALATORY POISONING BY EPYCHLORHYDRINE

I.Yu. Vysotsky, I.P. Fedorova, E.I., Vysotskaya**, R.A. Khramova, A.A. Kachanova
Sumy State University, Medical Institute;
*T. Shevchenko Kyiv National University;
**A.A. Bogomolets National Medical University*

The experiment was made on white rat-males line Wistar and line BALB/c. It was showed that copolymers of N-vinylpyrrolidone and dimethylaminoethylmetacrylate (SP-1) and vinylbutylic ether (SP-2) show expressed detoxicative activity in relation to epichlorhydrin (ECH). It is realized in increase of survival and terms of death of the animals.

By ability to suppress decrease of concentration of SH-groups in blood SP-1 considerable surpass acetylcysteinum in conditions of intragastric introduction but it yield to acetylcysteinum at intraperitoneal introduction. Activity of SP-2, by the degree of influence on SH-group level, is lower than at SP-1 at intragastric introduction, it is comparable with the activity of acetylcysteinum and is higher than activity of SP-1 at intraperitoneal introduction.

SP-1 shows antagonism in relation to ECH by the type of oversubtraction, quantities of ECH antagonism to SP-1 is characterized by complete subtraction. Obtained data may serve as a source of additional information about character and level of toxic influence of studied compounds.

Keywords: epichlorhydrin, copolymers, acetylcysteine, sulfhydryl groups, 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. – V. 9, № 3. – P. 366-369.
5. Вредные вещества в промышленности: в 3 томах / Под общей редакцией Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – Т. 1. – С. 480-482.
6. Висоцький І.Ю. Токсикодинаміка та терапія гострих інгаляційних отруєнь 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.
7. Висоцький І.Ю. Лекарственная регуляция тиол-дисульфидного обмена в печени животных при острой токсической гепатопатии / И.Ю. Висоцкий, Л.И. Гребеник // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 5. – С. 36-41.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
9. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник / Ф.П. Тринус. – К.: Здоров'я, 1988. – С. 174.
10. Сатоскар Р.С. Фармакология и фармакотерапия: учеб. в 2 томах / Р.С. Сатоскар, С.Д. Бандаркар. - М.: Медицина, 1986. – Т. 1. – С. 338-339.
11. А.с. 1207119 СССР, МКИ СО8 26/10, СО7С 211/04. 2,4,6-Трис(диметиламинометил)-фенильное производное сополимера винилбутилового эфира с малеиновым ангидридом, обладающее детоксицирующей активностью по отношению к алкилирующим агентам / Федорова И.П., Яценко К.В., Починок В.Я. и др. (СССР).– Опубл. 22.09.85, Бюл. № 8.
12. 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.
13. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
14. Додж М. Эффективная работа с Microsoft Excel 97 / М. Додж, К. Кината, К. Стинсон. – СПб.: ЗАО «Издательство Питер», 1999. – 1072 с.
15. Boyer P.D. Spectrophotometric study of the reaction of protein sulfhydryl groups with organic mercurials / P.D. Boyer // J. Amer. Chem. Soc. – 1954. – V. 76, № 17. – P. 4331-4337.
16. Прозоровский В.Б. Геометрический способ оценки взаимодействия противоядия и яда в модельном эксперименте / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1987. – Т. 50, № 3. – С. 110-112.
17. Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 497-502.
18. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
19. Луйк А.И. Сывороточный альбумин и биотрансформация ядов: монография / А.И. Луйк, В.Д. Лукьянчук. – М.: Медицина, 1984. – 223 с.

Поступила в редакцию 29 апреля 2009 г.