

УДК 615.2.099:547.322:543.713:547.914

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С РАЗЛИЧНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ДЕЙСТВИЯ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЭПИХЛОРИДРИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЛЕТУЧИМИ КОМПОНЕНТАМИ ЭПОКСИДОЙ СМОЛЫ ЭД-20

И.Ю. Высоцкий, доц.

Сумский государственный университет

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных задач токсикологии является изучение процессов токсикокинетики, что позволяет в ряде случаев обосновано подойти к решению вопросов профилактики, терапии и диагностики интоксикаций. В условиях производства и использования эпоксидных смол (ЭС) поступление токсических веществ в организм человека осуществляется через дыхательные пути, кожу и желудочно-кишечный тракт. При этом наибольшее значение имеет первый путь, о чем свидетельствует статистика производственных отравлений ядами, находящимися в газообразном, аэрозольном и парообразном состояниях [1]. Изучение условий труда рабочих основных профессий, занятых на производстве ЭС и стеклопластиков, показало, что они подвергаются постоянному интенсивному воздействию эпихлоргидрина (ЭХГ), толуола, дифенилолпропана, полиэтиленполиамина, фенола, бензола, стирола, ацетона и многих других химических веществ, выделяющихся из фенол-формальдегидных, полиэфирных, эпоксидных и полиэфироэпоксидных смол, а также из готовых изделий на основе этих смол в концентрациях, в десятки раз превышающих ПДК, что создает условия для острых и хронических профессиональных интоксикаций [2-9]. Анализ материалов санитарно-химических исследований показал, что эпоксисоединения могут также выделяться в воздух, пищевые продукты и воду из ряда синтетических полимеров и в обычных бытовых условиях [10, 11, 12]. Вместе с тем создание технологических процессов, полностью исключающих утечку веществ, находящихся в вышеуказанных агрегатных состояниях, а также защита органов дыхания работающих от таких веществ зачастую достаточно затруднительны [1]. Доказано, что наиболее опасным и токсичным летучим компонентом ЭС является ЭХГ [6, 7, 8]. Этот галоидоуглеводород довольно длительно (около 84 ч) циркулирует в системном кровотоке, взаимодействует за счет эпоксидной группы с карбоксильными, окси-, amino- и тиоловыми группами белков и накапливается в наибольшем количестве в печени и почках [13-16]. Экспериментально изучена способность кверцетина модифицировать хемобиокинетику ЭХГ в части сокращения длительности циркуляции яда в крови, уменьшения накопления в органах, ускорения процессов биотрансформации и экскреции с мочой и желчью [15]. Тем не менее, проблема экспериментального изучения влияния фармакологических средств на характер токсикокинетики этого ксенобиотика, поступающего в организм вместе с другими летучими компонентами ЭС, практически не изучена, что отчасти объясняется сложностью моделирования острой ингаляционной, динамической интоксикации летучими компонентами ЭС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение влияния препаратов, обладающих детоксицирующими свойствами, на некоторые

стороны токсикокинетики ЭХГ при острой ингаляционной интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД-20.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на белых крысах–самцах линии Вистар массой 150-200 г. Острое токсическое поражение печени вызывали путем однократного 4-часового ингаляционного динамического воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20 в концентрации, составляющей $1/3 LC_{50}$ (120-140 мг/м³) по ЭХГ. Ингаляционную затравку осуществляли в установке, смонтированной по методу А.П. Яворовского [8] в нашей модификации [17].

Части животных вводили кверцетин внутрижелудочно в дозе 350 мг/кг (ЕД₅₀), флавионат – внутримышечно 4 мг/кг (ЕД₅₀), липин – внутрибрюшинно 0,8 ммоль/кг (ЕД₃₀), никотинамид – внутримышечно 260 мг/кг (ЕД₃₀), ацетилцистеин – внутрибрюшинно 450 мг/кг (ЕД₅₀) по лечебно-профилактической схеме соответственно за 3, 1, 0,5, 5 и 0,5 часа до начала затравки и через 5 минут после ее окончания. Забой животных осуществляли через 6 (первый срок наблюдения), 24 (второй срок наблюдения) и 72 (третий срок наблюдения) часа после последнего введения препаратов. ЕД₅₀ и ЕД₃₀ применяемых лекарственных средств устанавливали в условиях их профилактического введения по проценту выживания животных на модели острой ингаляционной, статической 30-минутной затравки белых крыс наиболее токсическим и опасным летучим компонентом ЭС – ЭХГ (LC_{50} – LC_{100}) – по методике Б.М. Штабского и соавт. [18].

Омепразол и клофибрат использовали по схеме с целью индукции эпоксидгидролазы [19]. Омепразол вводили внутрибрюшинно 1 раз в день по 50 мг/кг массы на протяжении 7 дней, а клофибрат – внутрижелудочно 1 раз в день по 200 мг/кг массы в течение 2 дней. Интоксикацию летучими компонентами ЭС ЭД-20 проводили через 24 часа после последнего введения препаратов. Кровь и мочу забирали через 6, 24 и 72 часа после воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20.

Определение содержания ЭХГ в сыворотке крови и моче проводилось с помощью метода, основанного на его окислении перйодатом калия (КЮ₄) при температуре 70⁰С до формальдегида, с последующей конденсацией формальдегида с хромотроповой кислотой. Окрашенное соединение спектрофотометрировали на СФ-46 при длине волны (λ) 580 нм. Из оптической плотности испытуемого раствора отнимали оптическую плотность контрольного раствора и вычисляли содержание ЭХГ по калибровочному графику. Минимально обнаруживаемая концентрация ЭХГ - 1 мкг в 1 мл образца [20]. В проведенных экспериментах использовалась модификация способа идентификации ЭХГ для его применения при работе с биосубстратами [21].

Полученные в эксперименте результаты обрабатывали статистически общеизвестным методом с помощью критерия t Стьюдента.

Выбор ЭХГ в качестве ведущего и характерного компонента летучего комплекса ЭС ЭД-20 обусловлен тем, что он специфически характеризует ЭС и является постоянным компонентом летучего комплекса, испаряющегося в воздух из изучаемой смолы. Кроме того, ЭХГ токсичнее других летучих компонентов (толуола, дифенилолпропана, анилина, этиленгликоля) среди всех исходных продуктов синтеза ЭС, имеет наиболее низкую температуру кипения и выделяется в воздушную среду пропорционально другим сопутствующим веществам [6, 7, 8].

При определении содержания яда в моче крыс в изучаемых условиях эксперимента использовали обменные клетки общепринятого образца. При этом проводили водную нагрузку (утром и вечером) из расчета 2 мл/100 г массы тела животного [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в эксперименте данные по определению динамики изменения концентрации ЭХГ в сыворотке крови крыс после острой ингаляционной интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД-20 представлены в табл. 1. Установлено, что максимальная концентрация ЭХГ в исследуемом биосубстрате обнаруживается через 6 часов после окончания ингаляционного воздействия ЭС и составляет $42,27 \pm 2,74$ мг/л. В дальнейшем, по сравнению с 6 часовой отметкой, отмечается постепенное снижение концентрации ксенобиотика в крови на 31% через 24 часа и на 60% через 72 часа. Однако даже через 72 часа после изъятия животных из камеры определяются еще достаточно высокие концентрации ЭХГ в сыворотке крови ($17,03 \pm 2,91$ мг/л). Известно, что изучение кинетики токсического эффекта усложняется тем, что токсическое действие в большей мере определяется не содержанием яда в крови, а его концентрацией в районе биологической мишени, что в значительной мере связано с биодоступностью [23]. Тем не менее, если сопоставить ранее полученные нами данные о динамике развития некробиотических, дегенеративных и некротических процессов в печени, которые наиболее выражены на 3-5-е сутки после интоксикации [24], с динамикой изменения концентрации ЭХГ в крови (максимум через 6 часов), можно заключить, что развитие токсического эффекта летучих компонентов ЭС отстает от нарастания концентрации ЭХГ и проявляется после определенного латентного периода. Это характерно для алкилирующих агентов [23], к которым можно отнести и ЭХГ.

Следующая серия исследований посвящена изучению влияния биофлавоноида кверцетина на содержание ЭХГ в крови в различные сроки после интоксикации ЭС. Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что применение кверцетина реализуется достоверным уменьшением концентрации яда в крови во все сроки наблюдения. Через 6 часов под влиянием лечения уровень ЭХГ в исследуемом биосубстрате уменьшался на 36%, через 24 часа - на 43%, а через 72 часа - на 52%. Это наряду с выживаемостью, сроками гибели животных и клинической картиной интоксикации свидетельствует о высокой антидотно-лечебной активности биофлавоноида по отношению к данному галоидоуглеводороду и другим летучим компонентам ЭС [26].

Возможно, определенную роль в уменьшении концентрации ЭХГ играет способность кверцетина оказывать модифицирующее действие на связывание этого эпоксида с белками крови. Это проявляется, с одной стороны, увеличением сродства яда к сывороточным протеинам, а с другой – одновременным повышением количества фиксируемых его молекул на одной молекуле протеина. Усиление взаимодействия ЭХГ с сывороточными белками в условиях применения кверцетина препятствует переходу изучаемого галоидоуглеводорода в органы и ткани, снижая тем самым реализацию токсических эффектов и концентрацию свободной молекулярной формы яда в крови [25].

Применение препаратов метаболитного типа действия оказывало различное влияние на содержание ЭХГ в крови после острой интоксикации ЭС (табл. 1). Так, если применение флавината приводило к резкому снижению концентрации ЭХГ в 2,8, 2,9 и 11,6 раза соответственно через 6, 24 и 72 часа после изъятия

животных из камеры, то действие никотинамида было слабовыраженным и статистически не достоверным. Снижение концентрации ксенобиотика в крови под влиянием никотинамида на 24-м и 72-м часах эксперимента на 8-10% можно характеризовать как соответствующую тенденцию. Столь выраженный эффект флавината связан, по-видимому, с его непосредственным участием в метаболизме эпоксидов, в том числе в восстановлении ЭХГ на флавопротеидном участке монооксигеназной системы микросом [26]. В пользу этого свидетельствует 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 [27]. Кроме того, 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 P₄₅₀ [28, 29], но и вполне возможно такими сильными окислителями, каковыми являются соединения, имеющие в своем составе эпоксигруппу. Причем восстанавливаются как одно-, так и двухэлектронные акцепторы [29, 30]. Этому, вероятно, способствует уменьшение или прекращение тока электронов к цитохрому P₄₅₀ в связи с алкилированием ЭС SH-групп данного гемопroteида. Известно, что именно SH-группа цитохрома P₄₅₀ может принимать участие в реакциях переноса электронов при гидроксильровании и перекисном окислении в микросомах [29]. 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 [29]. По-видимому, именно с более высокой способностью флавинов к реокислению связано и значительно большее влияние флавината по сравнению с никотинамидом на уровень ЭХГ в сыворотке крови после острой интоксикации летучими компонентами ЭС. Возможно также, что моделируемый нами патологический процесс не приводит к развитию дефицита или значительному уменьшению содержания никотинамида в организме. Поэтому микросомальные ферменты НАДФН₂-цитохром-с-редуктаза, или НАДН₂-цитохром-в-редуктаза восстанавливают ФАД в ФАДН₂, который затем неферментативно восстанавливает чужеродные субстраты [27, 31] и, вероятно, ЭХГ. Следует учитывать и существующую возможность восстановления ФАД атомами водорода, транспортируемыми от янтарной кислоты к флавопротеиду, минуя НАД [31], тем более, что ферментные системы метаболизма ксенобиотиков локализуются не только в микросомах и гиалоплазме, а и в митохондриях [38]. В результате восстановления ЭХГ образуется 1-хлор-2-гидроксипропан или 3-хлор-1,2-пропандиол – соединения намного менее токсичные, чем исходный галоидоуглеводород [32]. 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 [33].

Влияние липина на концентрацию ЭХГ в сыворотке крови отравленных животных хотя и было недостоверным, но снижало его уровень на 23-33%, что

можно расценивать как следствие умеренного увеличения фосфолипидами активности эпоксидгидролазы [34]. Что касается ацетилцистеина, то этот SH-содержащий препарат оказывал заметно более выраженное действие как по сравнению с никотинамидом, липином, так и кверцетином, особенно в последний срок после интоксикации. Уровень ЭХГ в крови под влиянием ацетилцистеина снижался в 1-й срок эксперимента в 2 раза, во второй срок – в 2,3 раза и в 3-й срок – в 4,7 раза. Можно считать доказанным способность ацетилцистеина легко проникать через биологические мембраны клеток, затем деацетилироваться в цистеин и совместно с глутаминовой кислотой и гликоколом участвовать в синтезе глутатиона, который в глутатион-S-трансферазной реакции участвует в метаболизме ЭС [37], а следовательно, в снижении концентрации ЭХГ в крови.

Вышеприведенные данные свидетельствуют, что важным этапом токсикокинетики является процесс метаболизма ЭХГ, от которого во многом зависят длительность и степень развития токсических эффектов.

Биотрансформация ЭХГ в организме осуществляется цитозольными и микросомальными эпоксидгидролазами и глутатион-S-трансферазами. В связи с этим представляло интерес изучить влияние индукторов эпоксидгидролазы и глутатион-S-трансферазы на содержание ЭХГ в крови исследуемых животных. Показано, что предварительная обработка белых крыс клофибратом уменьшала концентрацию ЭХГ в изучаемом биосубстрате через 6, 24 и 72 часа соответственно в 1,6, 1,6 и 3,3 раза, а омепразол - в 2,7, 3,3 и 6,0 раз (табл. 1).

Следовательно, по степени уменьшения концентрации ЭХГ в плазме крови при острой интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД-20 изучаемые препараты можно расположить в порядке убывания их активности в следующей последовательности:

флавианат>омепразол>ацетилцистеин>клофибрат>кверцетин>липин>никотинамид.

С целью более полного суждения о токсикокинетики ЭХГ при остром отравлении летучими компонентами ЭС изучали степень экскреции яда с мочой (табл. 2). Установлено, что через 6 часов после интоксикации не удалось собрать мочу у подопытных животных, через 24 часа концентрация ЭХГ в моче составляла $4,80 \pm 0,77$ мг/л, а через 72 часа – $7,23 \pm 1,06$ мг/л. Отсутствие мочи в первый срок исследования и низкая концентрация галоидоуглеводорода в последующие сроки косвенно подтверждают имеющиеся данные о том, что наряду с печенью под влиянием летучих компонентов ЭС происходит поражение и почек [8, 35]. Не исключено, что ЭХГ накапливается в клетках различных органов и тканей организма не только за счет активного транспорта, но и путем пассивного связывания, которое оказывается довольно прочным, поэтому выход яда в кровь, а следовательно, и его выделение через почки замедляются [15].

Анализ литературных данных позволяет заключить, что скорость экскреции веществ не соответствует степени их связывания с переносчиком [36]. В предыдущих исследованиях нами показано, что ЭХГ проявляет весьма высокое сродство к транспортному белку альбумину, образуя с ним обратимые комплексы [13, 25]. По видимому, альбумин, являясь хорошим конкурентным ингибитором экскреции ксенобиотиков, не способствует удалению ЭХГ с мочой. Как видно из полученных данных (табл. 1, 2), ЭХГ экскретируется в сравнительно невысоких концентрациях относительно тех, которые определяются в сыворотке крови.

Заслуживают внимания результаты определения уровня ЭХГ в моче крыс, леченных кверцетином и липином. В полученной под влиянием кверцетина через 6 часов моче концентрация ЭХГ составляла $2,43 \pm 0,40$ мг/л (в контрольной группе нет мочи), а через 24 и 72 часа экскреция яда с мочой по сравнению с контролем возросла в 2,4 и 1,7 раза соответственно. Примерно такие же результаты, за исключением 6 часовой отметки, когда мочу получить не удалось, получены при применении по лечебно-профилактической схеме липина (табл. 2).

Достаточно выраженное влияние на восстановление выделительной функции почек и на экскрецию ЭХГ с мочой после острой интоксикации ЭС оказывал ацетилцистеин. Уже в первый срок исследования восстанавливалось выделение мочи, а концентрация яда в ней составляла $7,37 \pm 0,77$ мг/л. В последующие два срока выведение с мочой из организма изучаемого галоидоуглеводорода возрастало в 3,1 и 1,7 раза. Это свидетельствует о том, что ацетилцистеин обладает выраженной способностью модифицировать, наряду с другими показателями хемобиокинетики, и процессы экскреции изучаемого галоидоуглеводорода, что реализуется усилением и ускорением выведения яда из организма животных и следует расценивать как одну из сторон механизма детоксицирующего действия препарата.

Таблица 1- Влияние исследуемых лекарственных средств на концентрацию ЭХГ в сыворотке крови крыс (мг/л) в условиях острой динамической ингаляционной интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД-20 ($M \pm m$, $n=6-8$)

Группа животных	Срок исследования (в часах после воздействия повреждающих факторов)		
	6	24	72
Контроль	$42,27 \pm 2,74$	$29,37 \pm 3,96$	$17,03 \pm 2,91$
ЭС ЭД-20 + +кверцетин Р	$26,91 \pm 3,49$ <0,01	$16,77 \pm 1,58$ <0,02	$8,10 \pm 1,35$ <0,05
ЭС ЭД-20 + +флавинат Р	$15,17 \pm 1,66$ <0,001	$10,31 \pm 1,70$ <0,01	$1,47 \pm 0,27$ <0,01
ЭС ЭД-20 + +липин Р	$32,40 \pm 3,60$ >0,05	$21,07 \pm 2,49$ >0,1	$11,47 \pm 1,56$ >0,1
ЭС ЭД-20 + +никотинамид Р	$44,17 \pm 2,90$ >0,5	$27,07 \pm 2,97$ >0,5	$15,25 \pm 1,57$ >0,5
ЭС ЭД-20 + +ацетилцистеин Р	$20,89 \pm 1,80$ <0,001	$12,60 \pm 1,64$ <0,01	$3,60 \pm 0,51$ <0,01
ЭС ЭД-20 + +клофибрат Р	$26,54 \pm 2,46$ <0,002	$18,31 \pm 2,39$ <0,05	$5,12 \pm 0,84$ <0,01
ЭС ЭД-20 + +омепразол Р	$15,63 \pm 1,84$ <0,001	$8,88 \pm 0,91$ <0,002	$2,82 \pm 0,31$ <0,01

Примечание. Р – дано по сравнению с контролем

Неоднозначные данные зарегистрированы при определении ЭХГ в моче в группах животных, получавших до и после интоксикации флавианат или никотинамид (табл. 2). Через 6 часов после последнего введения флавианата уровень яда в моче регистрировался на уровне $1,67 \pm 0,50$ мг/л, а через 24 и 72 часа был ниже, чем в контроле, на 22 и 41% соответственно.

Никотинамид практически не влиял на концентрацию ЭХГ в исследуемой среде на 24-м часу опыта, но в 1,8 раза уменьшал ее на 72-м часу. Сопоставляя влияние этих препаратов на концентрацию ЭХГ в крови и моче следует отметить, что уменьшение концентрации изучаемого галоидоуглеводорода под воздействием флавина в моче сопровождается соответствующим достоверным снижением его уровня и в сыворотке крови. Уменьшение же на 3-и сутки концентрации ЭХГ в моче под влиянием никотинамида происходило на фоне высокого, практически не отличающегося от контроля уровня яда в крови, что свидетельствует о недостаточной эффективности никотинамида и о сохраняющемся нарушении выделительной функции почек [8, 35]. Уменьшение флавином концентрации ЭХГ одновременно в крови и моче подтверждает вышевысказанное мнение о его участии в составе ФАДН₂ в восстановлении и дальнейших превращениях ЭХГ. Роль никотинамида в составе НАДФН₂ сводится к восстановлению ФАД в ФАДН₂ и, по-видимому, не является определяющим (лимитирующим) звеном метаболизма ЭХГ в изучаемых условиях интоксикации.

Таблица 2- Влияние исследуемых лекарственных средств на концентрацию ЭХГ в моче крыс (мг/л) в условиях острой динамической ингаляционной интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД-20 ($M \pm m$, $n=6-8$)

Группа животных	Срок исследования (в часах после воздействия повреждающих факторов)		
	6	24	72
Контроль	Нет мочи	4,80±0,77	7,23±1,06
ЭС ЭД-20 + +кверцетин Р	2,43±0,40 <0,05	11,57±1,31 <0,002	12,00±1,87 >0,05
ЭС ЭД-20 + +флавионат Р	1,67±0,50 <0,05	3,73±0,95 >0,25	4,29±0,79 <0,05
ЭС ЭД-20 + +липидин Р	Нет мочи	11,88±1,26 <0,001	13,37±0,90 <0,002
ЭС ЭД-20 + +никотинамид Р	Нет мочи	5,50±0,56 >0,25	4,08±0,39 <0,05
ЭС ЭД-20 + +ацетилцистеин Р	7,37±0,77 <0,05	14,67±1,92 <0,01	12,47±1,30 <0,02
ЭС ЭД-20 + +клофибрат Р	Нет мочи	2,17±0,51 <0,02	4,49±3,17 >0,05
ЭС ЭД-20 + +омепразол Р	3,47±0,40 <0,05	3,97±0,44 >0,25	5,51±0,58 >0,1

Примечание. Р – дано по сравнению с контролем

Изучение концентрации ЭХГ в моче животных после применения клофибрата характеризуется уменьшением его содержания через 24 часа в 2,2 раза, а через 72 часа – в 1,6 раза. Омепразол уменьшал определяемый показатель в вышеуказанные сроки эксперимента в 1,2 и 1,3 раза и восстанавливал экскрецию яда с мочой (3,47±0,40 мг/л) на 6-м часу исследований. Следовательно, одновременное уменьшение под влиянием изучаемых препаратов уровня ЭХГ в крови и моче вероятно свидетельствует о важной

роли индукции микросомальной и цитозольной эпоксидгидролаз в метаболизме яда до менее токсичных продуктов, о чем свидетельствует достоверное увеличение выживаемости животных при остром смертельном отравлении ЭХГ [26].

ВЫВОДЫ РАБОТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Таким образом, вышеприведенные параметры токсикокинетики ведущего и наиболее токсичного летучего компонента ЭС ЭД-20 ЭХГ указывают на то, что в условиях острой динамической интоксикации летучими компонентами изучаемой смолы этот галоидоуглеводород отличается высокой биодоступностью, длительно циркулирует в системном кровотоке и достигает максимальной концентрации на 6-м часу после интоксикации. Экскреция ЭХГ с мочой осуществляется в сравнительно невысоких концентрациях относительно тех, которые определяются в сыворотке крови, и постепенно возрастает к 3-м суткам эксперимента.

По степени уменьшения уровня ЭХГ в сыворотке крови применяемые по лечебно-профилактической схеме препараты располагаются в следующей последовательности:

флавинат>омепразол>ацетилцистеин>клофибрат>кверцетин>липин>никотинамид. Кверцетин, липин и ацетилцистеин параллельно с уменьшением содержания яда в крови достоверно увеличивают его экскрецию с мочой. Снижение же концентрации ЭХГ в крови под влиянием флавината, клофибрата, омепразола, в меньшей мере никотинамида сопровождалось соответствующим уменьшением его экскреции с мочой, что свидетельствует об ускорении этими препаратами биотрансформации яда в организме.

Суммируя полученные данные, можно прийти к заключению о том, что разные механизмы антидотно-лечебной активности изучаемых препаратов проявляются и своеобразным влиянием на процессы циркуляции ЭХГ в крови и экскреции его из организма с мочой. Из этого следует, что одним из важных направлений дальнейших исследований летучих компонентов ЭС является изучение распределения ЭХГ при острой интоксикации ЭС в других органах и тканях, а также изучение возможностей комбинированного лекарственного воздействия на токсикокинетику ЭХГ в организме.

SUMMARY

In the experiments on white rat-males line Wistar 150-200 gr. weight in the conditions of acute 4-hour dynamic inhalation intoxication by the flying compounds of epoxyde resins ED-20 (ER) - studied some toxicokinetics' parameters of leader and the most toxic flying compound of ER - epichlorhydrine (ECH). For correction of ECH level in the blood serum, we used before and after intoxication quercetine (350 mg/kg), flavinate (4 mg/kg), lipine (0,8 mmol/kg), nicotinamide (260 mg/kg), acetylcysteine (450 mg/kg) and before intoxication - inductor of epoxihydrolase omeprazole (50 mg/kg) and clofibrate (200 mg/kg). Showed that ECH is differ from very high bioaccessible long circulate in the blood serum and rich the maximum concentration on the 6-th hour after intoxication. Excretion of ECH with urine realize in comparatively low concentrations as for those which defined in the blood serum and slowly increase by the 3-d day of experiment.

For decreasing degree of ECH in the blood serum - used pharmacological substances are performed in the next order: flavinate > omeprazole > acetylcysteine > clofibrate > quercetine > lipine > nicotinamide. Quercetine, lipine, acetylcysteine parallel to decreasing of poison containing in the blood reliable increase it's excretion with urine. Decreasing of ECH concentration in the blood under the influence of flavinate, clofibrate, omeprazole and in a bit slighter degree - nicotinamide - followed the parallel decreasing of it's excretion with urine, that bear about acceleration of biotransformation of poison in the body under those substances. In this work we discuss the peculiarities of modificative influence used medicines on the toxicokinetics of ECH under the acute intoxication by ER.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Количественная токсикология / А.А. Голубев, Е.И. Люблина, Н.А. Толоконцев, В.А. Филов. – Л.: Медицина, 1973. – 288 с.

2. Витрищак В.Я. Гепатотоксические и иммунные нарушения у работающих с эпоксидными композициями, их раннее выявление, коррекция и первичная профилактика: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Ростов–на–Дону, 1990. – 26с.
3. Гайворонская М.А., Парпалей И.А. Ранние клинические расстройства у рабочих, контактирующих с эпоксидными соединениями // Мед. новости. – 1998. – №1. - С.71-72.
4. Моглиценко Т.М., Бодиенкова Г.М., Давыдова Н.С. Особенности состояния здоровья рабочих промышленных предприятий в современный период // Пробл. и метод. аспекты оценки и прогнозир. здоровья населения: Тез. докл. Всерос. науч. – практ. конф. – Ангарск, 1997. – С. 97-99.
5. Паустовский Ю.О. Гігієнічна оцінка впливу епоксидних композицій на репродуктивну функцію жінок в умовах виробництва та обґрунтування оздоровчих заходів: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Київ, 1999. –19с.
6. Шевченко А.М., Яворовский А.П. Профилактика профинтоксикаций при производстве и применении эпоксидных смол. – К.: Здоров'я, 1985. – 96 с.
7. Шумская Н.И. Материалы к оценке токсичности некоторых эпоксидных смол и их компонентов и к санитарно-гигиенической характеристике условий труда при работе с ними: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1962. –19 с.
8. Яворовский А.П. Гигиена труда при получении и переработке эпоксидных смол и пластических масс: Дис... д-ра мед. наук: 14.00.07. –К., 1990. – 494 с.
9. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione-S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes / T.J.Cheng, S.J.Hwang, H.W.Kuo et al. // Arch Toxicol. – 1999. – V. 73, №4-5. – P.282-287.
10. Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов / В.Е.Балашов, В.Д.Бартенев, И.В.Савицкий, И.М.Трахтенберг.-Киев: Здоров'я, 1968.- 196 с.
11. Радева М., Ставрева М. Токсиколого-гигиенические аспекты антикоррозийных покрытий для контакта с пищевыми продуктами // Упаковане.- 1989. – №1. – С. 18–19.
12. Philo M.R., Damant A.P., Castle L. Reactions of epoxide monomers in food simulants used to test plastics for migration // Food Addit Contam. – 1997. – V. 14, №1. – P. 75–82.
13. Высоцкий И.Ю., Лукьянчук В.Д., Грызунова Г.К. Связывание эпихлоргидрина сывороткой крови и ее белковыми фракциями // Современные проблемы токсикологии. – 1999. - №2. – С. 33-36.
14. Ковалева И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. – М.: Наука, 1985. – 304 с.
15. Грызунова Г.К. Хемобиокинетика эпихлоргидрина и ее модификация кверцетином: Автореф. дис... канд. биол. наук. – Киев, 1993. – 20 с.
16. Disposition and metabolism of [2-14C] epichlorohydrin after oral administration to rats / R.Gingell, H.R.Mitschke, I.Zidick et al. // Drug. Metab. and Disposit.: Biol. Fate Chem.– 1985. – V. 13, №3. - P. 333-341.
17. Высоцкий И.Ю. Патоморфологические критерии эффективности ацетилцистеина и липина при токсическом поражении печени летучими компонентами эпоксидной смолы ЭД-20 // Вісник СумДУ. – 1999. - №2 (13). – С. 142-149.
18. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б.М. Штабский, М.И. Гжегоцкий, М.Р. Гжегоцкий и др. // Гиг. и сан. – 1980.- №10.– С. 49-51.
19. Высоцкий И.Ю. Фармакологическая регуляция активности ферментов, принимающих участие в метаболизме эпоксидных соединений // Вісник СумДУ.– 2002. - №8 (41). – С. 39-48.
20. Методические указания по гигиенической оценке ионообменных полимеров, предназначенных в сахарной промышленности / МЗ СССР, ВНИИГИНТОКС. – Киев, 1987. – 60 с.
21. Грызунова Г.К., Лукьянчук В.Д., Витрищак В.Я. Способ выделения ЭХГ в биологических средах и тканях. – Удостов. на рац. предложение №2607 вид. 04.02.1991 г. Луганским медицинским институтом.
22. Леоненко О.Б., Попов Т.А. Оценка НАДФН-зависимой монооксигеназной гидроксидирующей ферментной системы печени у лабораторных животных на уровне целостного организма: Метод. рекомендации МЗ СССР, ВНИИГИНТОКС. - К., 1981. – 9с.
23. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.
24. Высоцкий И.Ю. Изменения ультраструктуры клеток печени при острой интоксикации летучими компонентами эпоксидных смол и лекарственная коррекция возникших нарушений // Вісник СумДУ. – 1999. - №3 (14). – С. 19-27.
25. Высоцкий И.Ю., Лукьянчук В.Д., Грызунова Г.К. Модифицирующее действие кверцетина на процесс связывания эпихлоргидрина с белками сыворотки крови // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. - №3. – С. 126-131.
26. Высоцкий И.Ю. Изыскание антидотно-лечебных средств при острой интоксикации эпоксидными соединениями // Вісник СумДУ. – 1999. - №1 (12). – С. 115-124.
27. Парк Денис В. Биохимия чужеродных соединений. – М.: Медицина, 1973.– 288 с.
28. Мецлер Д. Биохимия. – М.: Мир, 1980. – Т. 2. – 608 с.
29. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
30. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
31. Биохимия человека / Р.Марри, Д.Греннер, П.Мейес, В.Родуэлл. – М.: Мир, 1993. – Т.1. – 382 с.
32. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Эпихлоргидрин. – Женева: Медицина, 1988. – Вып. 33. –46 с.
33. 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.
34. Bulleid N.J., Graham A.B., Craft J.A. Microsomal epoxide hydrolase of rat liver. Purification and characterization of enzyme fractions with different chromatographic characteristics // Biochem. J. – 1986. – V. 233, №2. – P. 607-611.
35. Шефель В.О. Вредные вещества в пластмассах: Справочник. – М.: Химия, 1991. – 544 с.
36. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке. – Л.: Наука, 1979. – 156 с.
37. Кобляков В.А. Цитохромы семейства Р-450 и их роль в активации проканцерогенов // Итоги науки и техники. Серия Биологическая химия. – М.: ВИНТИ, 1990. – Т. 35.– 192 с.
38. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. - 344 с.

Поступила в редакцию 21 апреля 2004 г.