

Журнал «Токсикологический вестник»

март–апрель, 2014 год
номер 2

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Авторы: Гуськова Т. А.

Безопасное применение лекарственных средств (ЛС) в медицинской практике является одной из важнейших задач здравоохранения. Для повышения безопасности проведения клинических исследований, особенно первого назначения ЛС человеку, рассмотрен алгоритм определения безопасной дозы ЛС на основании результатов доклинических токсикологических исследований.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКУЮ ОЦЕНКУ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Авторы: Лисовик Ж. А. , Казачков В. И. , Остапенко Ю. Н. , Лужников Е. А.

При острых отравлениях психотропными лекарственными препаратами (амитриптилин, карбамазепин, клозапин, зопиклон) происходит накопление фармакологически активных и токсичных метаболитов: эпоксидов и азотсодержащих оксидов при критических и летальных уровнях (191 больной), что приводит к тяжелому нейротоксическому эффекту.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕХОЛИНОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БЛОКАТОРОВ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Авторы: Юдин М. А. , Быков В. Н. , Никифоров А. С. , Сарана М. А.

В экспериментах изучена нехолинолитическая активность блокаторов мускариновых рецепторов при введении в среднеэффективных дозах по эффекту купирования судорожного синдрома после отравления ДФФ в дозе 1ЛД50. Выраженность лечебного действия атропина и тригексифенидила уступала бенактизину. Бенактизин в пороговых дозах оказывает угнетающий эффект на поведение животных, а атропин и тригексифенидил – возбуждающий. Исследованные блокаторы холинорецепторов проявляют дофаминоблокирующий эффект (тригексифенидил, атропин), адреностимулирующее (тригексифенидил, бенактизин), Н-холинолитическое (тригексифенидил) и М-холинолитическое действие (бенактизин, атропин).

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ И 2-АДРЕНОМИМЕТИКОВ НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У КРЫС ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Авторы: Тюнин М. А. , Венгерович Н. Г. , Сарана А. М. , Быков В. Н. , Устинова Т. М. , Никифоров А. С. , Юдин М. А. , Кузьмин А. А.

На модели отравления крыс диизопропилфторфосфатом в дозе 1 ЛД50 исследована эффективность применения ингаляционных бронхолитиков из групп М-холинолитиков (атропин, ипратропия бромид) и 2-адреномиметиков (сальбутамол, формотерол). Введение ингаляционных бронхолитиков в сочетании со стандартной терапией атропином (1 мг/кг, внутримышечно) снижало тяжесть нарушений внешнего дыхания и ускоряло его восстановление в течение первых суток после отравления. Установлено, что стимулирующее влияние 2-адреномиметиков на внешнее дыхание при отравлении ФОС реализуется за счет увеличения дыхательного объема на 25–50%, а лечебное действие холинолитиков проявляется ростом дыхательного объема на 20–40% и частоты дыхания на 10–15%. Из исследованных препаратов наиболее эффективными по выраженности и длительности лечебного действия оказались формотерол (2 мкг/кг) и ипратропия бромид (170 мкг/кг). Оба препарата стабилизировали минутный объем дыхания в течение первых 8 часов после отравления на уровне 70–80% относительно фоновых значений.

ТОКСИЧЕСКИЕ И СИГНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Авторы: Надеев А. Д. , Зинченко В. П. , Авдонин П. В. , Гончаров Н. В.

В обзоре представлены данные о механизмах действия активных форм кислорода (АФК). Клетки врожденного иммунитета могут генерировать относительно высокие концентрации АФК для борьбы с патогенами. В то же время низкие концентрации АФК постоянно образуются практически во всех клетках организма и выполняют сигнальные функции в качестве вторичных посредников в редокс-чувствительных сигнальных путях. Исследование механизмов модуляции внутриклеточного гомеостаза, роли эндогенных и экзогенных источников АФК необходимо для понимания патогенеза заболеваний, действия лекарственных и токсических веществ.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ И ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Авторы: Застенская И. А. , Пивень Н. П. , Кочубинский В. В. , Кочубинский А. В.

В статье представлены результаты исследования хронического воздействия тяжелых металлов (хром, кадмий, цинк, свинец) и полихлорированных бифенилов в дозах, соответствующих и ниже допустимых суточных, на изменение показателей иммунной системы. Установлено, что исследуемые токсиканты оказывают иммуносупрессивное действие, выражающееся в снижении концентрации IgA и IgE, а также отсутствие митоген-индуцированной стимуляции пролиферации иммуноцитов. МТТ-тест рекомендован для исследования адаптивных возможностей и срыва систем адаптации иммунной системы при влиянии химических веществ.

ОБНАРУЖЕНИЕ НОВОГО АДДУКТА RVX С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С ТАНДЕМНЫМ МАСС-СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ В РЕЖИМЕ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Авторы: Прокофьева Д. С. , Криворотова Н. В. , Гончаров Н. В.

В статье описаны современные представления о превращениях ФОВ V-типа *in vitro* и *in vivo*. В опытах *in vitro* выявлен новый ковалентный аддукт RVX с белками плазмы крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием в режиме высокого разрешения. Получены данные для оценки вклада альбумина в процесс детоксикации RVX.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ТОКСИКОЛОГО- АНАЛИТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТО- МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ. АПРОБАЦИЯ МЕТОДА ИДЕНТИФИКАЦИИ ТОКСИЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Авторы: Уколов А. И. , Уколова Е. С. , Савельева Е. И. , Радилев А. С.

В статье рассмотрены примеры оптимизации разрабатываемого нового подхода к токсиколого-аналитическому скринингу при анализе биологических жидкостей пациентов с различными симптомами острого отравления. Используемая процедура включает: анализ методом газовой хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС) паровой фазы над образцом в режиме твердофазной микроэкстракции и обработанных дериватизирующими агентами экстрактов из крови и мочи, а также автоматическую интерпретацию полученных масс-хроматограмм. Особенности используемого подхода являются обнаружение в скрининге легколетучих соединений при парофазном анализе, а также оптимизированные методы дериватизации аналитов для повышения возможностей их идентификации без использования стандартных соединений. Ключевым моментом скрининга является совмещение высокой производительности за счет автоматизированной обработки и интерпретации результатов ГХ-МС анализа и надежности за счет снижения вероятности ошибок, как первого, так и второго рода.

ВЛИЯНИЕ ПОСТУПАЮЩЕЙ С КОРМОМ РТУТИ НА ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И КОНЦЕНТРАЦИЮ СЕРОТОНИНА В МОЗГЕ КАРПА *CYPRINUS CARPIO*

Авторы: Кузьмина В. В. , Тарлева А. Ф. , Гарина Д. В. , Комов В. Т.

Изучено влияние ртути (Hg), поступающей с кормом (0,17 мг Hg/кг корма) в течение 8 недель, на пищевое поведение и уровень серотонина в целом мозге сеголеток карпа. К концу эксперимента концентрация Hg в мышцах увеличилась в 4,9 раза, в мозге – в 8 раз. Под влиянием Hg время нахождения рыб в стартовой камере увеличилось на 20%, время достижения кормового пятна – до 5,6 раза. Рацион уменьшился на 38%. Эффект Hg на уровень серотонина в целом мозге рыб выражен слабее, чем на пищевое поведение. Тенденция к повышению показателя наблюдается через 2 и 6 недель после начала эксперимента (на 6 и 14% соответственно), достоверное в последнем случае. Полученные результаты свидетельствуют о наиболее выраженном негативном влиянии Hg на двигательные реакции карпов и интенсивность питания и в меньшей степени – на уровень серотонина в мозге. Обсуждаются возможные механизмы токсического действия Hg на поведенческие реакции и уровень серотонина в мозге рыб.