

УДК 615.9:616.831-005.4:661.718.6

ШЕЙМАН Б.С.¹, КУРИК М.В.², ВОЛОШИНА Н.А.³, ВАКУЛЕНКО Р.В.⁴,
САФРОНОВА И.А.⁴, РОМАНЧА Т.Ю.⁴¹Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя Минздрава Украины, г. Киев²Институт физики НАН Украины, г. Киев³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев⁴Национальная детская специализированная больница «Охматдет» Минздрава Украины,
г. Киев

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ГЕМИЧЕСКОГО АНТИГИПОКСАНТА АЦИЗОЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. В статье приведены результаты клинического и экспериментального изучения механизмов, лежащих в основе антигипоксического действия препарата Ацизол. Исследовано его влияние на кислотно-основное состояние крови и кислородотранспортные свойства гемоглобина у пациентов с отравлениями гематотоксическими ядами и гемической гипоксией. Изучены его фармакокинетические и физические эффекты в отношении гемовой и глобиновой частей гемоглобина эритроцитов. Сделаны выводы о механизмах антигипоксического действия Ацизола и прогнозы в отношении потенциально эффективного его использования в лечении соматических заболеваний и патологических состояний.

Ключевые слова: отравление гематотоксическими ядами, антидоты, антигипоксанты, механизм действия Ацизола.

Актуальность проблемы

Известно, что параметры кислородного бюджета организма человека являются интегральной оценкой, характеризующей состояние гомеостаза в условиях нормы и патологии. Различные виды гипоксии (от гипоксической до тканевой) сопровождают течение большинства известных на сегодняшний день заболеваний и, по своей сути, несут информацию о патогенезе заболевания и системно-органной тропности этиологического фактора, силе его воздействия на организм и степени функциональных или органических нарушений в системах, обеспечивающих поддержание кислородного бюджета (функции внешнего дыхания и респираторной системы в целом, кислородотранспортной функции крови, состояния микроциркуляции и обмена газов крови на уровне тканей и т.д.). Вполне понятно, что успех лечения нарушений кислородного бюджета во многом зависит от эффективности мероприятий, направленных на устранение тех или иных видов гипоксии, критические проявления которой обуславливают использование методов временного поддержания или протезирования утраченных кислородотранспортных функций органов и систем. Так, к настоящему времени систематизированы и упорядочены знания о подходах к поддержанию и протезированию нарушений респираторных функций, обуславливающих возникновение гипоксической гипоксии (мероприятия по деобструкции

трахеобронхиального дерева, различные виды ИВЛ, мембранная оксигенация крови и др.). При возникновении и развитии тяжелых проявлений гемической и тканевой гипоксии в комплексе мероприятий интенсивной терапии с высокой эффективностью используют методы гипербарической оксигенации (ГБО), мембранной оксигенации крови, гемотрансфузии, заменное переливание крови, переливание «голубой крови» и др. Следует указать на то, что для эффективного лечения различных видов гипоксии необходимо не только наличие специфического фармакологического и специализированного арсенала лечебной аппаратуры. Во многих случаях возникновения неотложных состояний для спасения жизни пострадавшего (например, при отравлении гематотоксическими ядами, при ингаляционных отравлениях СО, MetHb-образующими веществами, продуктами термохимической деструкции) существует необходимость в использовании эффективных мероприятий лечения гемической гипоксии уже на догоспитальном этапе. При этом изложенные выше подходы для поддержания либо протезирования кислородотранспортной функции крови на догоспитальном этапе либо ограничены, либо практически отсутствуют.

© Шейман Б.С., Курик М.В., Волошина Н.А.,
Вакуленко Р.В., Сафронова И.А., Романча Т.Ю., 2013
© «Медицина неотложных состояний», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

Результаты статистических исследований указывают на то, что в 2011 году в Украине только лишь от отравлений СО погибли 2899 человек (оперативные данные Республиканского бюро СМЭ Минздрава Украины). В ряде регионов России в последние годы в связи с участвовавшими пожарами отмечен рост в 1,5 раза числа отравлений оксидом углерода, особенно в зонах с холодным климатом, которые в структуре острых отравлений находятся на третьем месте [4, 5, 8]. Проблема гипоксических состояний и их последствий имеет особое значение не только для гражданской медицины, но и для медицинской службы армии, военно-морского флота, военно-воздушных сил, космической медицины, а также для других служб экстренного реагирования [14, 17–20].

Вышеизложенное указывает на актуальность дальнейшей разработки и клинического использования эффективных методов лечения гемической гипоксии, обусловленной отравлениями гематотоксическими ядами, что предопределяет одну из важнейших задач экспериментальной и клинической фармакологии, анестезиологии и интенсивной терапии, клинической и военной токсикологии — поиск лекарственных средств для повышения выживаемости человека в условиях острой гемической гипоксии.

Одним из таких соединений является препарат Ацизол, основа которого — комплекс цинка и 1-винилимидазола (бис-(1-винилимидазол) цинка диацетат). Ацизол был синтезирован Иркутским институтом химии Сибирского отделения РАН и позиционирован при его регистрации в Украине [21–23] как высокоэффективный антидот и антигипоксикант, используемый при острых отравлениях оксидом углерода и продуктами термодеструкции. Как указывают авторы изобретения и ряда публикаций, фармакологическое действие препарата обусловлено входящим в него комплексным цинкорганическим соединением, обладающим антидотными свойствами по отношению к оксиду углерода. Механизм антидотного действия Ацизола объясняют его влиянием на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего уменьшается относительное сродство гемоглобина к оксиду углерода, улучшаются кислородсвязывающие (снижение константы Хилла) и газотранспортные свойства крови. Эти свойства препарата позволяют снижать потребность организма в кислороде и способствуют повышению устойчивости к гипоксии, в том числе и при отравлении метаболическими ядами [2, 15].

Изучение фармакологической активности позволило клиницистам и исследователям сделать вывод о широких возможностях применения препарата, что обусловлено уникальным сочетанием катиона цинка и лиганда винилимидазола и что позволяет препарату оказывать положительное влияние на работу цинкзависимых метаболических процессов, особенно в условиях дефицита

цинка [1, 6, 7, 27]. Кроме того, являясь кофактором более чем 300 ферментов, цинк участвует во всех видах обмена, а также вносит существенный вклад в поддержание генетического гомеостаза [3, 7, 10, 12].

Препарат довольно быстро выводится: время полувыведения у собак составило порядка 0,5 и 1,0 ч; среднее время присутствия препарата в организме (показатель MRT) 1–1,5 ч. Объем стационарного распределения составил порядка 300–400 мл/кг.

В целом результаты проведенных исследований безопасности лекарственных форм Ацизол, раствор для внутримышечного введения 60 мг/мл, и Ацизол, капсулы 120 мг, свидетельствуют о его низкой токсичности и безопасности. Это подтверждает и опыт клинического применения препарата при лечении отравлений оксидом углерода и продуктами термодеструкции, а также их осложнений.

Вместе с тем в доступной нам литературе мы не обнаружили информации с освещением доказательных результатов о механизмах антидотного и антигипоксического действия Ацизола, о дозозависимых эффектах препарата в педиатрической практике у детей различных возрастных групп, о целесообразности, эффективности и показаниях к его использованию в сочетании с другими методами антигипоксической терапии, что представляется крайне важным для обоснования к его широкому применению в клинической практике и безопасности пациента.

В связи с изложенным выше нами была начата серия работ, целью которых явилось изучение фармакокинетики Ацизола в экспериментальных и клинических условиях, у детей и взрослых.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность использования Ацизола в комплексной интенсивной терапии детей с острым отравлением гематотоксическими ядами.
2. Исследовать влияние Ацизола на состояние газов крови и кислородотранспортные свойства гемоглобина у детей с острым отравлением гематотоксическими ядами.
3. Провести сравнительную оценку эффективности антидотных и антигипоксических свойств Ацизола и ГБО у детей с острым отравлением гематотоксическими ядами.
4. Изучить механизмы гематотропных эффектов Ацизола.

Материалы и методы исследований

В течение 2012 года в Украинском центре детской токсикологии, интенсивной и эфферентной терапии находились на лечении 15 детей с острым отравлением гематотоксическими ядами, гемической гипоксией. В 7 случаях причиной гемической гипоксии явилось отравление MetHb-образующими ядами; у 8 детей — отравление СО.

У всех детей было верифицировано отравление средней (9 детей) и тяжелой (6 детей) степени тяже-

сти. У 4 пострадавших на момент госпитализации по общепринятым показаниям проводилось протезирование утраченных респираторных функций с использованием ИВЛ.

Всем детям было проведено лечение в соответствии с клиническими протоколами интенсивной терапии острых отравлений гематотоксическими веществами, вызывающими появление патологических форм гемоглобина [16].

Клинические исследования

У всех детей при поступлении в стационар проводили исследование уровня СО и MetHb в крови. При обнаружении уровней СО и MetHb в крови, соответствующих средней или тяжелой степени тяжести отравления, назначали Ацизол (внутривенно). Введение препарата повторяли через 1 час и в последующем 1 раз в сутки при условии, что СО или MetHb в крови удерживались на уровне, соответствующем средней или тяжелой степени отравления.

Непосредственно до введения Ацизола и через 0,5–1,0 часа после его введения у всех пострадавших проводили исследование КЩС крови — pH, pCO_2 , pO_2 , SO_2 , BE, BE_{act}, BE_{ecf}, HCO_3^- , а также определяли уровни Osm, Ca, Na, K, Cl, Ht, tHb, O₂Hb, COHb, HHb, MetHb, глюкозы и лактата. Исследование проводили на аппарате Cobasb 221 (фирмы Roch, Швейцария) и EasyStat (фирмы Medica, США).

Одновременно с этим с соблюдением изложенных выше временных параметров отбора проб на предметные стекла наносили мазки крови пострадавших (до и после введения Ацизола), на которых в последующем исследовали структуру твердой фазы, полученной методом биокристаллизации [11], с помощью большого исследовательского поляризационного микроскопа NU-2E (фирмы «Карл Цейс», Германия) при 150–200-кратном среднем увеличении с фотофиксацией структуры в естественном и поляризованном свете. Кроме этого, измеряли спектры поглощения мазков крови с помощью метода спектрального анализа на спектрофотометре UV-VIS фирмы SHIMADZU (Япония), с последующей графической регистрацией результатов.

Экспериментальные исследования

Кровь на гепарине, взятую у 5 человек, обрабатывали в пробирках различным способом. От каждого человека отбирали в 3 пробирки по 5 мл крови и создавали следующие условия:

1) 1-я пробирка содержала 0,2 мл гепарина и 5,0 мл крови, из которой наносили мазок крови на предметное стекло;

2) 2-я пробирка содержала 0,2 мл гепарина, 5,0 мл цельной крови и 0,1 мл Ацизола, разведенного физиологическим раствором в соотношении 1 : 1500, после чего наносили мазок крови на предметное стекло;

3) 3-я пробирка содержала 0,2 мл гепарина, 5,0 мл цельной крови и 0,1 мл физиологического

раствора, после чего наносили мазок крови на предметное стекло.

Все три пробирки в последующем обрабатывали в барокамере с помощью метода гипербарической оксигенации, после чего повторно из каждой пробирки наносили мазок крови на предметное стекло.

В дальнейшем в каждом мазке крови, сделанном до и после ГБО, исследовали поглощение спектров методом спектрального анализа. Кроме этого, в различные зоны каждого мазка крови наносили Ацизол в разведении физиологическим раствором в соотношении 1 : 3000, нативный Ацизол и обычный физиологический раствор. Таким образом, получали с помощью биокристаллизации на мазках крови по три структуры, априори соответствующие потенциальному результату взаимодействия крови с внесенным веществом (препаратом).

Далее с помощью оптического микроскопа исследовали структуру твердой фазы продукта биокристаллизации соответствующего вещества (препарата) с кровью.

Следует отметить, что обычный мазок крови (нефиксированный и неокрашенный) для микроскопии при среднем оптическом увеличении является весьма информативной системой для исследований. Известно, что структура мазка крови — это структура клеточной части крови, в первую очередь формы, заряда эритроцитов и особенностей межэритроцитарного взаимодействия. В норме у здорового человека эритроциты крови образуют фрактальную структуру. При нарушении структуры и заряда эритроцитов происходит изменение взаимодействия между эритроцитами, возникает коагуляция или агглютинация. Если на мазок крови нанести раствор вещества (препарата), то в первую очередь происходит химическая реакция последнего с кровью и в результате реакции биокристаллизации продукта образуется особая картина твердой фазы. Исследование кристаллооптических свойств продукта такой реакции несет информацию о том, каким образом используемый раствор вещества (препарата) влияет на кровь.

В изложенном выше способе биокристаллизации проявляется важная особенность образования конечной структуры биосубпродукта. В большинстве случаев образованная структура твердой фазы представляет собой кристаллооптический узор, неравномерный и неодинаковый в различных участках (зонах) высушенной капли крови [11, 28, 25]. В таком мазке крови можно различить три зоны: центральную, промежуточную (зона белково-солевых структур) и периферическую (зона белковых структур) [26].

Полученные результаты исследований Результаты клинических исследований

Полученные результаты исследования представлены в табл. 1–3 и на рис. 1–3.

Таблица 1. Динамика показателей КЩС крови до и после введения Ацизола

Параметр	До введения	После введения
pH	7,40 ± 0,01	7,38 ± 0,01
pCO ₂	36,77 ± 1,02	38,12 ± 0,94
pO ₂	51,21 ± 3,98	50,14 ± 4,10
SO ₂	78,12 ± 2,48	80,24 ± 2,29
BE	(-)2,23 ± 0,50	(-)2,84 ± 0,43
BEact	(-)2,32 ± 0,47	(-)2,92 ± 0,43
BEecf	(-)2,57 ± 0,57	(-)3,08 ± 0,47
сHCO ₃	22,38 ± 0,57	21,86 ± 0,42

Таблица 2. Динамика показателей электролитов и осмолярности плазмы крови до и после введения Ацизола

Параметр	До введения	После введения
OSM	282,09 ± 1,16	281,21 ± 1,50
Ca ⁺⁺	0,85 ± 0,02	0,78 ± 0,04
Na	141,64 ± 0,65	140,33 ± 0,82
K	3,40 ± 0,18	3,47 ± 0,20
Cl	100,10 ± 0,43	99,46 ± 0,69
Сахар крови	5,44 ± 0,06	10,19 ± 0,75
Лактат крови	3,67 ± 0,04	3,50 ± 0,17

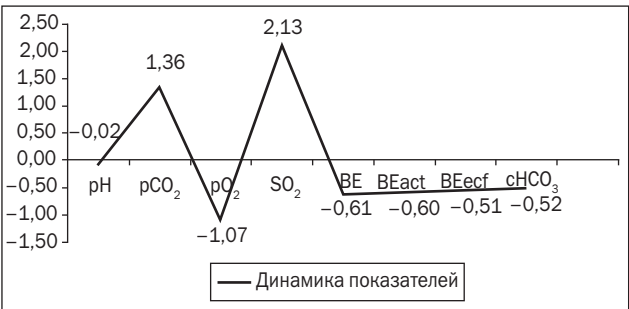


Рисунок 1. Динамика показателей КЩС до и после введения Ацизола

Как следует из результатов, представленных в табл. 1, не наблюдается достоверных отличий между исследуемыми параметрами КЩС до и после введения Ацизола. Можно лишь констатировать факт появления определенных тенденций, отмечаемых в показателях КЩС через 0,5–1,0 часа после введения Ацизола (рис. 1). Так, отмечаются тенденции к возрастанию уровней pCO₂ и SO₂ и снижению уровней pH, pO₂, BE, BEact, BEecf и HCO₃.

Как следует из результатов, представленных в табл. 2, не наблюдается достоверных отличий между исследуемыми параметрами электролитов и метаболитов плазмы крови до и после введения Ацизола. Можно лишь констатировать факт появления определенных тенденций, отмечаемых в исследуемых показателях через 0,5–1,0 часа после введения Ацизола (рис. 2).

Так, отмечаются тенденции к возрастанию уровней OSM, Ca⁺⁺, Na и Cl и незначительное снижение уровня K плазмы крови после введения препарата.



Рисунок 2. Динамика показателей электролитов и осмолярности плазмы крови до и после введения Ацизола

Как следует из результатов, представленных в табл. 3, наблюдаются достоверные отличия между исследуемыми параметрами COHb и MetHb до и через 0,5–1,0 часа после введения Ацизола. При этом динамика других исследуемых показателей выявляет определенные тенденции к изменению их уровней (рис. 3).

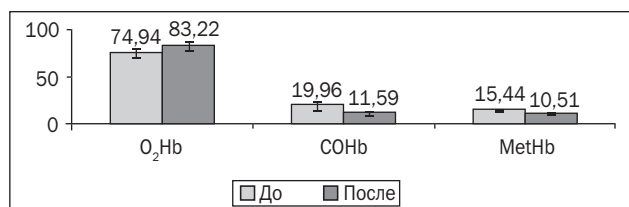
Таким образом, полученные результаты клинических исследований демонстрируют антидотные и антигипоксические эффекты Ацизола у детей с острыми отравлениями гематотоксическими ядами, в частности CO и MetHb-образующими веществами. При этом первичный эффект лечебного воздействия препарата реализуется на уровне гемоглобина эритроцитов.

Результаты экспериментальных исследований

Необходимо прежде всего констатировать обнаруженный нами факт того, что при нанесении препарата Ацизол на лиофилизированный мазок крови происходил гемолиз эритроцитов и биосубстрат становился бесцветным. Обнаруженный эффект, в свою очередь, однозначно свидетельствовал о не-

Таблица 3. Динамика состояния различных форм гемоглобина до и после введения Ацизола

Параметр	До введения	После введения
Ht	27,94 ± 1,55	27,94 ± 1,46
tHb	8,0 ± 0,48	8,24 ± 0,49
O ₂ Hb	74,94 ± 2,73	83,22 ± 1,71
COHb	19,96 ± 1,47	11,59 ± 1,36
HHb	17,98 ± 1,69	17,76 ± 2,02
MetHb	15,44 ± 1,72	10,51 ± 1,76

**Рисунок 3. Динамика состояния различных форм гемоглобина до и после введения Ацизола ($p < 0,05$)**

посредственным влиянии Ацизола на гемоглобин крови.

Полученные результаты дальнейших исследований представлены на рис. 4 и 5.

На рис. 4 представлена исходная картина мазка крови человека. На всех снимках линейный размер 1 см соответствует 40–50 мкм (диаметр эритроцита в норме равен 7,5 мкм) [13]. На рис. 4 эритроциты на мазках крови представляют собой фрактальные кластеры [24]. При этом имеют место определенные изменения формы мембран эритроцитов и их заряда, что проявляется на структуре фрактальных кластеров (рис. 4а–д, левая нижняя угловая зона мазка).

На рис. 4а представлено изображение структуры границы лиофилизированной капли физраствора на мазке крови. От левой зоны направо визуализируется структура эритроцитов (фракталы), за которыми наблюдается слой гемоглобина (из частично гемолизированной крови), и далее — дендритная кристаллическая структура самого физиологического раствора (дендриты и микрокристаллики соли NaCl).

На рис. 4б представлена та же картина биокристаллизации физраствора, содержащего Ацизол. Визуализируются новые кристаллические включения (изотропные на фоне дендритных кристаллов NaCl). Отмеченное наблюдение является прямым свидетельством образования продуктов химического взаимодействия Ацизола с гемовой частью гемоглобина.

На рис. 4с и 4д приведены аналогичные вышеизложенным исследования структуры мазка, полученного из крови, содержащей Ацизол. Визуализируется увеличение степени агрегации эритроцитов, изменение структуры и формы фракталов, что является результатом влияния Ацизола на структуру и заряд эритроцитов.

На рис. 4д видно, как изменяется структура биосубстрата при внесении физраствора, а также при

внесении физраствора с незначительной концентрацией Ацизола. Визуализируются существенные проявления на структуре крови как результат ее взаимодействия с Ацизолом (дважды добавляется Ацизол). Весьма существенно увеличена концентрация продуктов химической реакции Ацизола с гемоглобином крови на фоне дендритных кристаллов физраствора.

Следует особо указать на то, что если нанести на предметное стекло мазок крови с добавлением изотонического раствора, то картина структуры биосубстратов восстанавливается до таковой, представленной на рис. 4 (четче визуализируется фрактальность эритроцитов), и меньше визуализируется вклад продукта химического влияния Ацизола на кровь (левая угловая зона рис. 4).

Влияние ГБО на кровь проявляется в первую очередь в более четкой визуализации структуры и характере фрактальности эритроцитов на мазках, сделанных из крови после ГБО, по сравнению с таковыми до ГБО. Влияние нанесенных на мазки крови 0,1 мл Ацизола (1 : 1500) и 0,1 мл физраствора после ГБО практически не изменяет картину структуры мазков, сделанных из крови до сеанса ГБО (рис. 4а и 4б).

На рис. 5 приведены спектры поглощения мазка крови: 1) исходное состояние мазка крови; 2) поглощение биосубстратом после нанесения на мазок крови препарата Ацизол (обесцвеченный мазок). Как следует из рис. 5, наблюдается характерный спектр оксиглобина, который состоит из следующих полос поглощения: 414 нм (полоса Core) и две полосы в области 540 нм и 575 нм (α - и β -полосы). После взаимодействия Ацизола с кровью эти две полосы практически полностью исчезают в спектре, что свидетельствует о том, что препарат Ацизол в первую очередь изменяет гемовую часть гемоглобина (обесцвечивание мазка крови).

Выводы

Впервые в эксперименте показано, что метод биокристаллизации путем нанесения непосредственно на мазок крови препарата в разведении на физиологическом растворе в соотношении 1 : 1500 и 1 : 3000 является информативным для исследования влияния Ацизола на кровь.

Доказано наличие непосредственного химического влияния основного компонента препарата Ацизол-бис (1-винилиндазол цинк-ацетат)

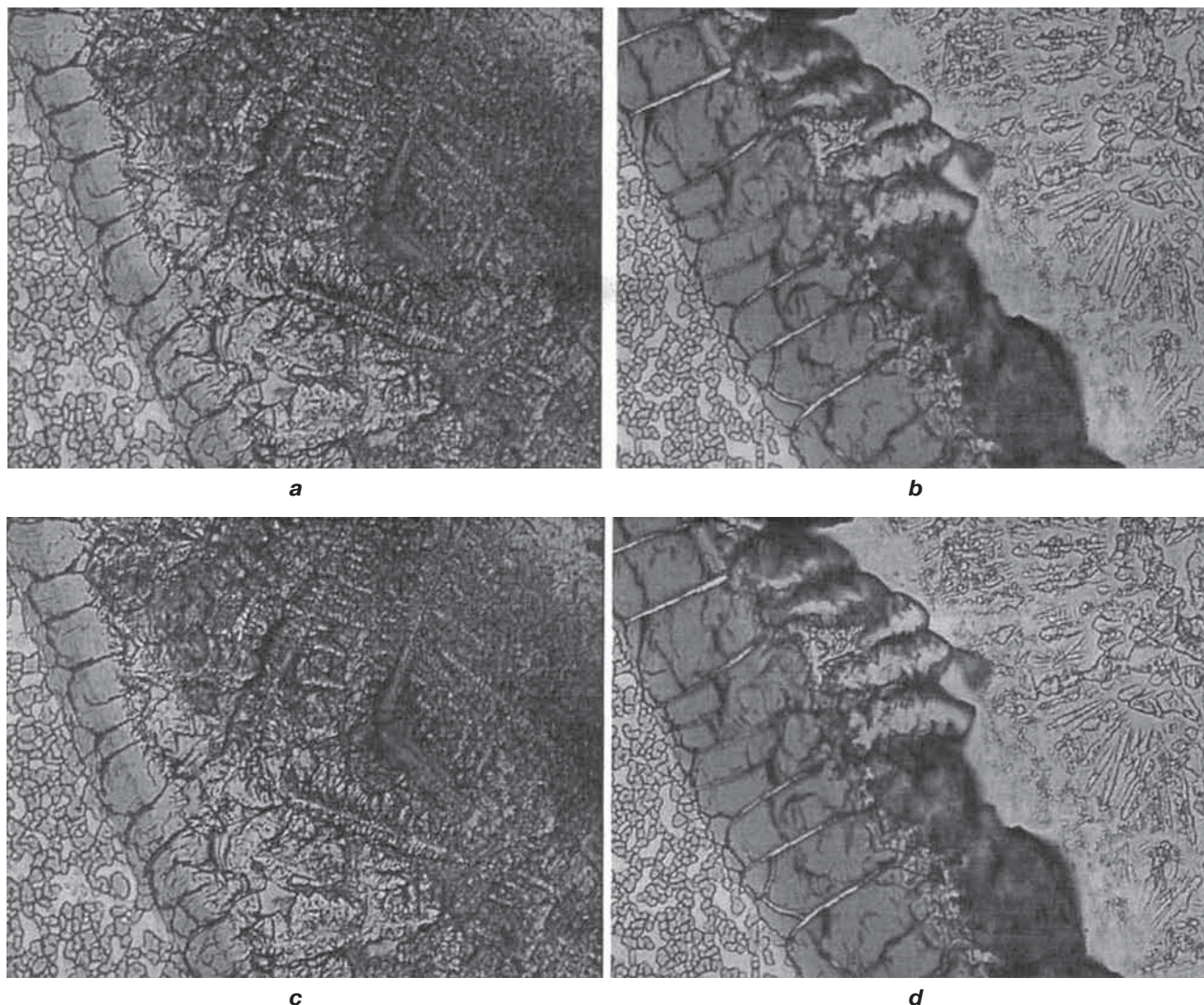


Рисунок 4. Структура мазка крови здорового донора

Примечания: а) биокристаллическая структура края (зоны) лиофилизированной капли физиологического раствора, нанесенного на мазок крови; б) биокристаллическая структура края (зоны) лиофилизированной капли Ацизола, разведенного в физиологическом растворе (1 : 1500) и нанесенного на мазок крови; с) биокристаллическая структура мазка крови, исходно содержащей Ацизол; д) биокристаллическая структура мазка крови, исходно содержащей Ацизол, разведенный в физиологическом растворе (1 : 1500).

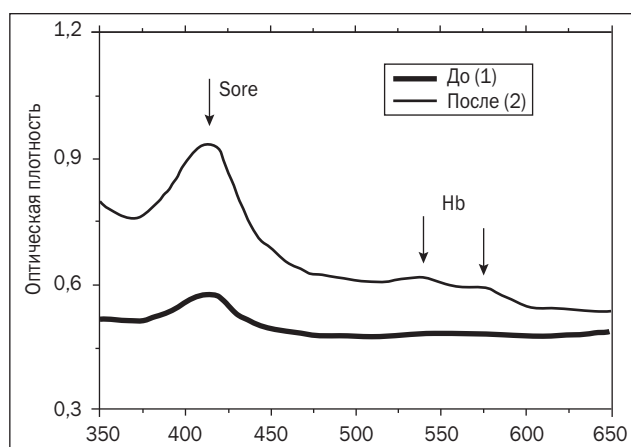


Рисунок 5. Спектры поглощения мазка крови

Примечания: 1 — спектры поглощения мазка крови здорового донора; 2 — спектры поглощения мазка крови после внесения Ацизола

на кровь, приводящего к превращению гемовой и глобиновой части гемоглобина крови в продукт с измененной белковой структурой. Регистрация этой реакции происходит с помощью методики биокристаллизации Ацизола (1 : 1500 и 1 : 3000) с кровью.

Результаты исследований продемонстрировали антидотные и антигипоксические эффекты Ацизола у детей с острыми отравлениями гематотоксическими ядами, в частности СО и MetHb-образующими веществами. При этом первичный эффект лечебного воздействия препарата реализуется на уровне гемоглобина эритроцитов.

Список литературы

1. Beatty W.L., Byrne G.I., Morrison P.R. // Proc. Natl. Acad. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 3998-4402.
2. Dean B.S. Coma reversal with cerebral dysfunction recovery after repetitive hyperbaric oxygen therapy for severe carbon monoxide

poisoning [see comments] / B.S. Dean, V.P. Verdile, E.P. Krenzelok // *Am. J. Emerg. Med.* — 1993. — Vol. 11, № 6. — P. 616-618.

3. Halm D. *Chlamidia pneumoniae and respiratory disease.* — Berlin, 1997. — P. 7.

4. Pano A.L. *Management of carbon monoxide poisoning* / A.L. Pano, T.A. Raffin // *Chest.* — 1990. — Vol. 97, № 1. — P. 165-169.

5. Mulhausen R.O. *Oxygen affinity and acid.-base status of human blood during exposure to hypoxia and carbon monoxide* / R.O. Mulhausen, P. Astrup, K. Millemgaard // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1968. — 22 (Suppl. 103). — 9-15.

6. Авцын А.П. *Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология* / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, Л.С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — С. 475-494.

7. Альбицкий В.Ю. *Часто болеющие дети* / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, И.А. Камаев. — Ниж. Новгород: НГМА, 2003. — С. 176-177.

8. Аналитический обзор. / Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае, 2006.

9. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. — Ниж. Новгород: НГМА, 2003. — 179 с.

10. Закирова А.М. *Клиническое значение цинка и процессов мембранолиза в течении острых пневмоний у детей школьного возраста: Автореф. дис... канд. мед. наук.* / А.М. Закирова. — Казань, 2003. — 21 с.

11. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К. *Современные подходы к кристаллооптической идентификации состава биологических жидкостей* // *Экология человека.* — 2003. — № 5. — С. 23-25.

12. Криворучко И.В. *Особенности течения и исхода беременности у женщин с анемией на фоне недостаточности цинка* / И.В. Криворучко, В.И. Криворучко // *Физиология человека.* — 1997. — Т. 23, № 3. — С. 84.

13. *Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник* / Под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

14. Лесиовская Е.Е., 2003; Ушаков И.Б. и др., 2006.

15. Лужников Е.А. *Неотложные состояния при острых отравлениях* / Е.А. Лужников, Ю.Н. Остапенко, Г.Н. Суходолова. — М.: Медпрактика-М, 2001. — 219 с.

16. Наказ МОЗ України від 20.10.2010 № 897 «Протокол № 33. Інтенсивна терапія гострих отруєнь газами, димами й випарами (МКХ 10: T59)».

17. Пастушенков Л.В. *Фармакологическая характеристика гутимины* / Л.В. Пастушенков // *Фармакология и токсикология.* — 1966. — JM⁶. — С. 725-727.

18. Пастушенков Л.В. *К истории открытия антигипоксантов в России* / Л.В. Пастушенков // *ФармExpress.* — 2000, февраль. — С. 2-3.

19. Пастушенков Л.В. *Противогипоксические свойства и фармакологическая характеристика гутимины: Автореф. дис... канд. мед. наук.* — 1966. — 24 с.

20. Пастушенков Л.В. *Растения-антигипоксанты (фитотерапия)* / Л.В. Пастушенков, Е.Е. Лесиовская. — СПб.: Б.и., 1991. — 95 с.

21. Приказ Минздрава Украины от 01.09.2010 № 750.

22. Регистрационное свидетельство UA/10919/01/01 (Ацизол раствор).

23. Регистрационное свидетельство UA/10919/02/01 (Ацизол капсулы).

24. Смирнов Б.М. *Физика фрактальных кластеров (Сер. Современные проблемы физики).* — М.: Наука, 1991. — 136 с.

25. Тарасевич Ю.Ю. *Механизмы и модели дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей* // *Успехи физ. наук.* — 2004. — 174(7). — С. 780-790.

26. Тарасевич Ю.Ю., Аюпова А.К. *Влияние диффузии на разделение компонентов биологической жидкости при клиновидной дегидратации* // *Журнал техн. физики.* — 2003. — 73, № 5. — С. 13-18.

27. Урюпов О.Ю. *Механизм противогипоксического действия соединений цинка* / О.Ю. Урюпов, Э.Н. Сумина // *Бюл. эксп. биол. и мед.* — 1985. — № 5. — С. 578-580.

28. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. *Морфология биологических жидкостей человека.* — М.: Хризостом, 2001. — 304 с.

Получено 12.01.13 □

Шейман Б.С.¹, Курик М.В.², Волошина Н.А.³, Вакуленко Р.В.⁴, Сафронова І.А.⁴, Романча Т.Ю.⁴

¹Інститут екології та токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України, м. Київ

²Інститут фізики НАН України, м. Київ

³Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

⁴Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, м. Київ

ДЕЯКІ АСПЕКТИ МЕХАНІЗМІВ ДІЇ ГЕМІЧНОГО АНТИГІПОКСАНТУ АЦИЗОЛУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ Й ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. У статті наведені результати клінічного й експериментального вивчення механізмів, що лежать в основі антигіпоксичної дії препарату Ацизол. Досліджено його вплив на кислотно-основний стан крові і кисневотранспортні властивості гемоглобіну у пацієнтів з отруєннями гематотоксичними отрутами й гемічною гіпоксією. Вивчені фармакокінетичні й фізичні ефекти препарату щодо гемової і глобінової складових гемоглобіну еритроцитів. Зроблені висновки про механізми антигіпоксичної дії Ацизолу і прогнози стосовно потенційно ефективного його використання в лікуванні соматичних захворювань і патологічних станів.

Ключові слова: отруєння гематотоксичними речовинами, антидоти, антигіпоксанти, механізм дії Ацизолу.

Sheyman B.S.¹, Kurik M.V.², Voloshina N.A.³, Vakulenko R.V.⁴, Safronova I.A.⁴, Romancha T.Yu.⁴

¹Institute of Ecohygiene and Toxicology named after L.I. Medved of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv

²Institute of Physics of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

³National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv

⁴National Children's Specialized Hospital «Okhmatdet» of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

SOME ASPECTS OF THE MECHANISMS OF ACTION OF HEMIC ANTIHYPOXANT ACYZOL IN CLINICAL PRACTICE AND EXPERIMENT

Summary. The results of clinical and experimental study of the mechanisms underlying the antihypoxic effect of Acyzol are considered. Its effect on the acid-base balance of the blood and oxygen-transport properties of hemoglobin in patients with intoxication with hematotoxic poisons and hemic hypoxia are investigated. Its pharmacokinetic and physical effects on the heme and globin parts of hemoglobin of red blood cells had been studied. The conclusions about the mechanisms of antihypoxic action of Acyzol and prognosis regarding potentially effective its use in the treatment of somatic diseases and abnormalities were made.

Key words: intoxication with hematotoxic poisons, antidotes, antihypoxants, mechanism of action of Acyzol.