

С. Н. Дронов

Детоксицирующие свойства и острая токсичность фиксированной комбинации низкоконцентрированного раствора гипохлорита натрия и таурина, предназначенной для парентерального применения

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Ключевые слова: гипохлорит натрия, таурин, безопасность, детоксикация

Серьезной проблемой современной клиники остается хронический эндотоксикоз (ЭТ), проявления которого как типичного патологического процесса определяются органными и системными реакциями в организме пациента. При этом механизмы цитотоксического повреждения как вследствие воздействия токсических продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и вследствие дисбаланса звеньев иммунологической реактивности тесно связаны между собой, что обуславливает каскадность возникающих клеточных реакций, формирующих патологический процесс [1].

Стремление к повышению эффективности детоксикационного лечения привело к разработке и применению новых перспективных методов, способных моделировать детоксицирующие функции печени, к числу которых относится непрямая детоксикация гипохлоритом натрия (ГХН) [2].

Существующие методы экстракорпоральной детоксикации, в частности, гемодиализ и гемосорбция, обладают недостаточной эффективностью по удалению гидрофобных токсинов. Применение же гипохлорита натрия сопровождается одновременным снижением обеих составляющих токсемии, причем выраженность эффекта нарастает по мере прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации [3].

Теоретические основы метода непрямой электрохимической детоксикации

разработаны в Институте физико-химической медицины и Институте электрохимии имени А. Н. Фрумкина (авторское свидетельство от 01.08.85 г. № 1194425). В 1991 году электрохимически получаемый гипохлорит натрия разрешен для внутривенного применения [4].

Применение гипохлорита натрия значительно снижает уровень мочевины, ацетона, активность аминотрансфераз печени [5], гликозилированного гемоглобина [6]. Работами группы авторов [7, 8] показано гипосенсибилизирующее и иммуномодулирующее действие гипохлорита натрия на функции иммунокомпетентных клеток, а также выраженная антимикробная активность [9].

Однако электрохимически получаемый раствор ГХН является недостаточно стабильным при комнатной температуре; кроме того, гипохлорит, являясь агрессивным оксидантом, может повреждать эндотелий [10], что ограничивает возможность парентерального введения препарата только в центральные вены по специальной методике [3, 4]. Оптимизация детоксикационной терапии низкоконцентрированным раствором ГХН обеспечивается его фиксированной комбинацией с таурином (ООО «Миллифарм», Украина) – препаратом «Неореодез», содержащим ГХН (0,066 г/100 мл активного хлора) и таурин (0,09 г/100 мл) [11].

Цель исследования – изучение детоксицирующих свойств и острой токсичности фиксированной комбинации низкоконцентрированного раствора гипохлорита натрия и таурина, предназначенной для парентерального применения.

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях использованы 80 белых половозрелых нелинейных крыс обоего пола массой 180–220 г. До начала выполнения работ комиссия по вопросам биоэтики утвердила протокол предстоящих исследований. Согласно требованиям GLP и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для опытных и других целей, согласованы все процедуры, связанные с содержанием животных, гуманным обращением с ними и их использованием в эксперименте.

Острые токсикодинамические характеристики фиксированной комбинации гипохлорита натрия и таурина (ГХН + Т) в условиях внутривенного введения изучали на 36 нелинейных белых крысах обоего пола. Грызунов предварительно фиксировали в камерах Когана. Изучаемый препарат вводили внутривенно капельно со скоростью 1 мл/мин в возрастающих дозах, начиная с объема, соответствующего максимально допустимому количеству комбинации, вводимой за один сеанс – 1/10 объема циркулирующей крови (ОЦК) [12]. Животным контрольной группы вводили эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl.

Оценку детоксицирующих свойств фиксированной комбинации гипохлорита натрия и таурина проводили в условиях хронического экспериментального эндотоксикоза (ХЭТ), индуцированного введением тетрахлорметана (ТХМ) и бактериального липополисахарида *LPS E. coli* (серотип 0111: B4, Sigma, США). Грызунам внутрижелудочно каждые 24 ч вводили 10 % масляный раствор ТХМ из расчета 5 мл/кг; на шестой день эту процедуру дополняли внутрибрюшинным введением бактериального липополисахарида в дозе 0,2 мл/кг [13]. Группой пассивного контроля были интактные животные, которых содержали в стандартных условиях вивария. Опытная группа животных, наряду с моделированием ХЭТ, в течение месяца каждые 7 суток внутривенно капельно в объеме 1/10 ОЦК дополнительно получала исследуемый раствор тест-образца (2 сеанса с интервалом 8 ч), а группа

сравнения – 0,06 % раствор натрия гипохлорита, приготовленный *ex tempore*. Животным группы активного контроля в том же режиме в вену вводили изотонический раствор NaCl. Подопытных животных выводили из эксперимента через 30 сут после начала моделирования патологического процесса, не ранее, чем через 12 ч после последней манипуляции.

Оценку выраженности терапевтического эффекта исследуемого тест-образца проводили по показателям активности маркеров синдрома цитолиза (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови, а также липопероксидации (МДА и ДК) и антиоксидантной защиты (СОД) в гомогенате ткани печени.

Активность АлАТ и АсАТ определяли с помощью наборов реагентов для клинической биохимии производства High Technology Inc. (США). Регистрацию показателей производили на биохимическом анализаторе НТИ BioChem SA (Chemistry Analyzer). В гомогенате печени проводили определение: а) активности СОД по методу, описанному В. С. Гуревич и др. [14]; б) содержания ДК (рассчитывали в ммоль/г ткани) [15]; в) уровня ТБК-активных продуктов (МДА) (выражали в мкмоль/г ткани) [16].

Для исследования влияния препарата на систему гемокоагуляции и кислотно-щелочной баланс венозную кровь 12 животных, которым в течение 4 недель внутривенно капельно в 2- и 5-кратном терапевтическом объеме (1/5 и 1/2 ОЦК) вводили тест-образец, стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия (соотношение 9 : 1), центрифугировали на малой скорости (15 мин при 100 g). При этом отделялась плазма, богатая тромбоцитами (platelet rich plasma – PRP), которую использовали для изучения их функциональной активности.

Исследование агрегационной способности тромбоцитов проводили по методике G. V. Vorn [17] на анализаторе агрегации тромбоцитов «SOLAR AP 2110» (Беларусь), определяя максимальную степень и скорость агрегации.

Парциальное напряжение кислорода (pO_2), насыщение крови кислородом

(SO₂), парциальное напряжение углекислого газа (pCO₂), pH определяли в смешанной венозной крови (полученной из правого предсердия) при температуре 37 °С с помощью газоанализатора «Synthesis 15» (Instrumentation Laboratory, США). Кислотно-основное состояние крови оценивали по номограммам Siggaard-Andersen: реальный и стандартный избыток буферных оснований (ABE/SBE), концентрацию гидрокарбоната (HCO₃⁻), общую углекислоту (TCO₂), стандартный бикарбонат (SBC) [18].

Цифровые экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики с помощью персональной компьютерной техники – AMD Athlon XP и программы статистического анализа AnalystSoft, StatPlus. Версия 2006 [19]. Математическая обработка полученных данных включала расчет средних арифметических значений (M), их ошибок (± m). В условиях ненормального распределения рядов достоверность различий средних арифметических (p) определялась с помощью непараметрического U- критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в условиях однократного внутривенного введения фиксированной комбинации ГХН + Т в дозовом диапазоне от 1/10 до 2 ОЦК, гибели животных экспериментальных групп в

течение всего периода наблюдений (14 сут) не отмечено. При этом, ввиду невозможности достичь необходимой концентрации субстанций в данной лекарственной форме, определить среднесмертельную дозу (LD₅₀) изучаемого тест-образца не представлялось возможным.

Показано, что однократное использование исследуемого тест-образца даже в 20-кратной дозировке не приводило к изменению показателей относительной массы внутренних органов животных опытных групп. При этом в течение 14 суток эксперимента отличий общего состояния, внешнего вида, а также поведения крыс опытных и контрольной группы не отмечали: животные на протяжении всего периода наблюдения были активными, сохраняли хороший аппетит. Случаев патологических изменений кожи, волосяного покрова, видимых слизистых, физиологических отравлений в ходе 2-недельного эксперимента во всех группах не наблюдали.

Результаты исследований детоксицирующей активности исследуемых тест-образцов представлены на рисунках 1 и 2.

В условиях моделированного хронического эндотоксикоза летальность животных в группе активного контроля к 30 сут составила 10 %. Показано, что в данных условиях эксперимента в гомогенате печени регистрировали

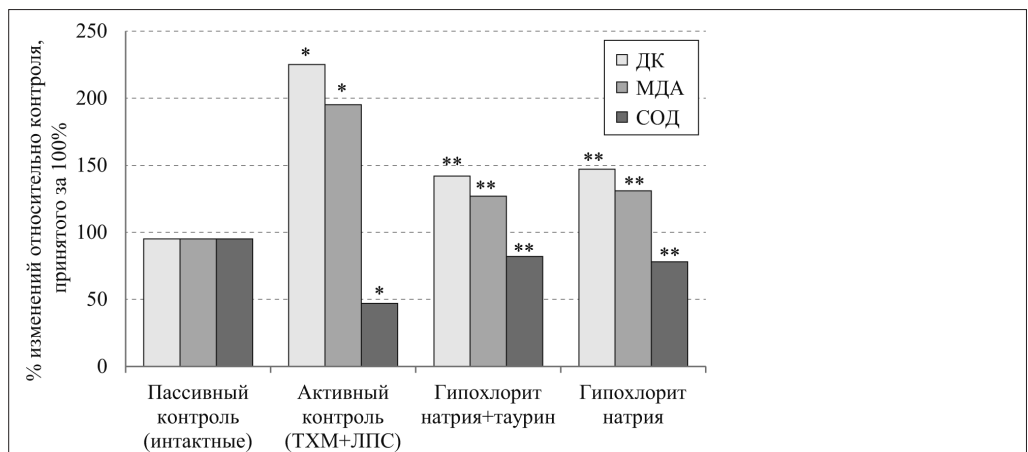
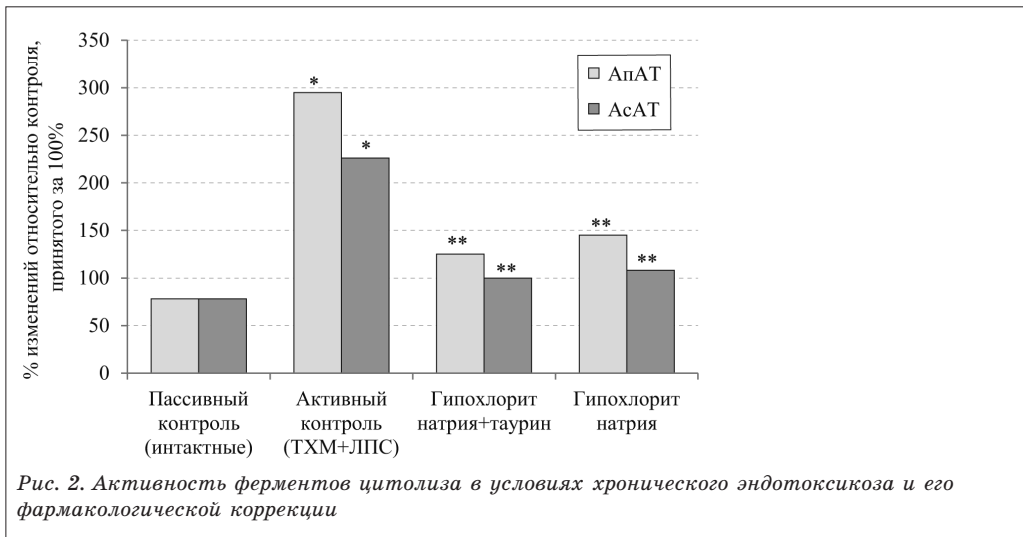


Рис. 1. Характеристика процессов липопероксидации и системы антиоксидантной защиты в условиях хронического экспериментального эндотоксикоза и его фармакологической коррекции
Примечания. Здесь и на рис.2: *p < 0,05 по отношению к показателям интактных животных, **p < 0,05 по отношению к показателям активного контроля.



достоверно значимое возрастание концентраций МДА и ДК на 102 % ($p < 0,05$) и 133 % ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствовало о выраженной активизации процессов липопероксидации.

Развитие ХЭТ сопровождалось также существенным снижением активности СОД в ткани печени на 44 % ($p < 0,05$). Кроме того, исследованием уровня трансаминаз сыворотки крови установлено достоверное возрастание активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови относительно показателей группы пассивного контроля на 212 % ($p < 0,05$) и 147 % ($p < 0,05$) соответственно.

Снижение СОД свидетельствовало о недостаточной активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ), что закономерно приводило к накоплению в крови и тканях большого количества токсичных катаболитов [20].

Применение фиксированной комбинации таурина и гипохлорита натрия в данных условиях эксперимента оказывало положительное влияние на процессы липопероксидации и функционирование АОЗ. Так, введение ГХН + Т достоверно значимо снижало концентрации МДА и ДК в ткани печени на 34 % ($p < 0,05$) и 36 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с группой активного контроля (рис. 1). При этом уменьшение количества продуктов ПОЛ сопровождалось повышением активности СОД в ткани печени на 64 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Кроме того, наблюдалось снижение активности трансаминаз – АлАТ и АсАТ на 53 % ($p < 0,05$) и 51 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с активным контролем (рис. 2).

Очевидно, в фиксированной комбинации таурин, захватывая хлор, способствовал образованию тауринхлорамин, ингибирующего воспалительные сигналы через нуклеарный фактор (NF κ B). Этот механизм и лежит в основе протективного действия препарата при развитии нефро-, гепато- и кардиопатии [21]. В целом, полученные результаты сопоставимы с данными анализа клинического применения инфузий гипохлорита натрия для лечения больных хроническими диффузными заболеваниями печени [22].

Результаты влияния изучаемой комбинации на показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, а также газотранспортную функцию и кислотно-основное состояние крови представлены в таблицах 1 и 2.

Показано, что под влиянием всех изученных активаторов (АДФ 5 и 20 мкМ, коллаген 2 мг/мл) наблюдалось достоверное снижение как максимальной степени, так и скорости индуцированной агрегации по сравнению с показателями контроля. По-видимому, в основе механизма данного эффекта лежит окисление поверхностных сульфгидрильных групп тромбоцитов, а также повышение продукции простагландина сосудистой стенкой [23].

Таблица 1

Максимальная степень агрегации и скорость агрегации тромбоцитов после курсового внутривенного введения фиксированной комбинации ГХН + Т животным с хроническим эндотоксикозом (М + т, n = 6)

Препарат/ исследуемый показатель		Индуктор агрегации		
		АДФ 5 мкМ	АДФ 20 мкМ	Коллаген 2 мг/мл
ГХН + Т 1/5 ОЦК	МСА, %	33,50 ± 3,90*	35,40 ± 4,54*	45,00 ± 4,24*
	СА, %/мин	39,70 ± 4,59*	29,00 ± 3,38*	30,10 ± 3,14*
ГХН + Т 1/2 ОЦК	МСА, %	27,80 ± 2,80*	33,10 ± 3,46*	44,60 ± 4,99*
	СА, %/мин	28,80 ± 3,26*	25,00 ± 4,54*	21,90 ± 1,34*
Контроль	МСА, %	44,20 ± 2,40	63,50 ± 1,12	68,90 ± 1,95
	СА, %/мин	59,20 ± 3,51	55,40 ± 2,96	58,10 ± 2,66

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к показателям контроля.

Таблица 2

Изменения показателей газотранспортной функции и кислотно-основного состояния крови на 28 сутки после повторных внутривенных введений фиксированной комбинации ГХН + Т животным с хроническим эндотоксикозом (М + т)

Показатель	Группа животных (n = 6)		
	Гипохлорит натрия + таурин		Контроль
	1/5 ОЦК	1/2 ОЦК	
pH, ед.	7,350 ± 0,021	7,360 ± 0,019	7,330 ± 0,012
pO ₂ , мм рт. ст.	27,27 ± 0,69	28,03 ± 0,84	27,55 ± 0,75
pCO ₂ , мм рт. ст.	54,87 ± 0,77	54,70 ± 0,58	53,93 ± 0,69
SO ₂ , %	27,48 ± 0,44	27,53 ± 0,50	27,71 ± 0,55
ABE, ммоль/л	0,67 ± 0,30	0,25 ± 0,28	1,15 ± 0,39
SBE, ммоль/л	1,01 ± 0,45	0,44 ± 0,32	1,74 ± 0,51
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	25,45 ± 0,44	24,78 ± 0,31	25,12 ± 0,38
TCO ₂ , ммоль/л	29,40 ± 0,36	28,98 ± 0,47	30,83 ± 0,41
SBC, ммоль/л	26,02 ± 1,27	25,83 ± 1,70	26,87 ± 1,53

При этом колебания показателей газотранспортной функции и кислотно-основного состояния крови, отмеченные между исследуемыми группами и контролем (табл. 2), не выходили за рамки физиологической нормы для данного вида животных [24].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии статистически достоверных отличий между тест-образцом и препаратом сравнения. Однако реферес-препарат (электрохимически получаемый раствор ГХН) является недостаточно стабильным при комнатной температуре (срок годности – до 2 недель), а применение фиксированной комбинации ГХН + Т обеспечивает поддержание

концентрации активного хлора в течение периода, достаточного для использования раствора в клинической практике (срок хранения – 1 год) [11].

Кроме того, электрохимически получаемый гипохлорит может повреждать эндотелий [10], что ограничивает возможность его парентерального введения только в центральные вены по специальной методике [3]. При этом в растворе фиксированной комбинации таурин, действуя как ловушка для хлора, образует тауринхлорамин, не повреждающий эндотелий [21], что позволяет вводить ее в периферические вены. И, наконец, препятствуя активации ядерного фактора и продукции воспалительных цитокинов, тауринхлор-

амин оказывает противовоспалительное действие [25], изучение которого может служить объектом экспериментальных исследований в дальнейшем.

Выводы

1. Одноразовое внутривенное введение фиксированной комбинации гипохлорита натрия и таурина в диапазоне доз от 1/10 до 2 ОЦК не вызывает гибели грызунов, не влияет на потребление корма и воды, а также динамику массы тела экспериментальных животных.

2. Курсовое парентеральное применение фиксированной комбинации гипохлорита натрия и таурина в условиях экспериментального ХЭТ способствует уменьшению активности ферментов цитолиза, содержания продуктов ПОЛ, приводит к увеличению активности фермента антирадикальной защиты.

3. Внутривенное 4-недельное введение исследуемого тест-образца оказывает выраженное антиагрегантное действие и не вызывает изменений показателей газотранспортной функции и кислотно-основного состояния крови.

1. Дубовая А. В. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации / А. В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5 (32). – С. 93–96.
2. Сосин И. К. Применение метода непрямой электрохимической детоксикации в наркологии: Метод. рекомендации / И. К. Сосин, А. С. Волков, Ю. Ф. Чуев. – Х., 1994. – 7 с.
3. Федоровский Н. М. Методика непрямой внутривенной электрохимической детоксикации в комплексном лечении синдрома эндогенной интоксикации / Н. М. Федоровский, В. К. Гостищев, О. А. Долина // Вестник интенсивной терапии. – 1993. – № 1. – С. 31–33.
4. Бояринов Г. А. Свойства и сферы применения натрия гипохлорита / Г. А. Бояринов, Н. Ю. Векслер // Эфферентная терапия. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 5–14.
5. Ушакова Т. А. Электрохимическое окисление крови у тяжелообожженных пациентов / Т. А. Ушакова, Ю. М. Азизов, А. В. Матвеев // Эндогенные интоксикации: материалы симпозиума. – СПб., 1994. – С. 201–202.
6. Шилова Н. А. Измерение кислотно-основного состояния крови и гликозилированного гемоглобина под влиянием гипохлорита натрия при диабетической кетоацидотической коме / Н. А. Шилова, Н. С. Бицунов // Вестник интенсивной терапии. – 1996. – Т. 2. – С. 122.
7. Гостищев В. К. Непрямая электрохимическая детоксикация в комплексном лечении гнойных заболеваний в хирургии / В. К. Гостищев, Н. М. Федоровский // Хирургия. – 1994. – № 4. – С. 48–50.
8. Стимуляция гипохлоритом натрия фагоцитарной активности лейкоцитов / М. Д. Зверева, М. А. Мурина, Н. Н. Трунилина [и др.] // Эндогенные интоксикации: мат. симпозиума. – СПб., 1994. – С. 178.
9. Толкач А. Б. Плазмаферез в сочетании с гипохлоритом натрия при гнойно-септических заболеваниях / А. Б. Толкач, Н. Н. Уткин, Б. А. Рейс // Вестн. интенсивной тер. – 1996. – Т. 2. – С. 107.
10. Pennathur S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease / S. Pennathur, J. W. Heinecke // Curr Diab Rep. – 2007. – № 7. – P. 257–264.
11. Патент № 2488382, RU, МПК А61К. Дезинтоксикационный инфузионный раствор «неореодез» / Иванов В. К., Беленький Г. З., Снежко З. И.; – патентообладатель Иванов В. К., Беленький Г. З., Снежко З. И. – заявл. 07.02.12; опубл. 27.07.13.
12. Влияние внутрибрюшного введения гипохлорита натрия на выраженность послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В. А. Липатов, Ю. Ю. Блинков, С. А. Ештокин [и др.] // Совр. вопросы мед. науки и практики: мат. регион. конф., посв. 100-летию со дня рождения засл. деятеля науки РСФСР, чл.-корр. АМН СССР, профессора Г. Е. Островерхова. – Курск : КГМУ, 2004. – С. 98–99.
13. Новочадов В. В. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология / В. В. Новочадов, В. Б. Писарев. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2005. – 240 с.
14. Гуревич В. С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы / В. С. Гуревич, К. Н. Контрощикова, Л. В. Шатилина // Лаб. дело. – 1990. – № 4. – С. 44–47.
15. Костюк В. А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Е. Ф. Лунец // Вопросы мед. химии. – 1984. – № 4. – С. 125–127.
16. Asakawa T. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushita // Lipids. – 1980. – V. 15. – P. 137–140.
17. Born G. V. R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V.R. Born // Nature. – 1962. – V. 194. – P. 927–929.
18. Горн М. М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Краткое руководство / М. М. Горн, У. М. Хейц, П. Л. Сверниген. – СПб, 2000. – 32 с.
19. Программа статистического анализа [Электронный ресурс] : Режим доступа – www.analyst-soft.com/ru/

20. Казимирко В. К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев // Здоров'я України. – 2007. – № 5. – С. 15–24.
21. Das J. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis / J. Das, V. Vasan, P. C. Sil // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2012. – № 258 (2). – P. 296 – 308.
22. Мязин Р. Г. Применение гипохлорита натрия для лечения больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Р. Г. Мязин. – Волгоград, 2010. – 118 с.
23. Савельева Е. Л. Механизм угнетения начальной агрегации тромбоцитов гипохлоритом натрия и N,N-дихлортаурином: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. биол. наук : спец. 03.01.02 «Биофизика» / Е. Л. Савельева. – М., 2011. – 20 с.
24. Sharp P. E. The Laboratory Rat / P. E. Sharp, M. C. La Regina. – CRC Press, 1998. – 240 p.
25. Marcinkiewicz J. Taurine and inflammatory diseases / J. Marcinkiewicz, E. Kontry // Amino Acids. – 2014. – V. 46, № 1. – P. 7–20.

С. Н. Дронов

Детоксирующие свойства и острая токсичность фиксированной комбинации низкоконцентрированного раствора гипохлорита натрия и таурина, предназначенной для парентерального применения

В экспериментальных исследованиях на 80 белых половозрелых нелинейных крысах проведен анализ безопасности и фармакологической активности фиксированной комбинации гипохлорита натрия и таурина в условиях внутривенного введения.

Токсикодинамические характеристики тест-образца изучали в условиях однократного внутривенного введения комбинации в дозовом диапазоне 1/10 – 2 объема циркулирующей крови. Детоксикационные свойства оценивали по показателям маркеров синдрома цитолиза, липопероксидации и антиоксидантной защиты в условиях сочетанного введения тетрахлорметана и липополисахарида LPS E. coli 0111B4. Влияние препарата на систему гемокоагуляции и кислотно-щелочной баланс определяли по методике G. V. Born и по номограммам Siggaard-Andersen соответственно.

Показано, что однократное внутривенное введение комбинации в диапазоне доз от 1/10 до 2 объема циркулирующей крови не вызывает гибели грызунов. Установлено, что парентеральное применение тест-образца в условиях экспериментального эндотоксикоза снижает активность трансаминаз (АлАТ и АсАТ) на 53 % ($p < 0,05$) и 51 % ($p < 0,05$) соответственно, уменьшает концентрацию МДА (- 34 %, $p < 0,05$) и ДК (- 36 %, $p < 0,05$) и повышает активность СОД на 64 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. При этом препарат проявляет антиагрегантное действие, не влияя на газотранспортную функцию и кислотно-основное состояние крови.

Полученные результаты свидетельствуют, что применение изучаемой комбинации способствует снижению токсической нагрузки на органы экскреции и детоксикации, что позволит уменьшить степень тяжести эндотоксикоза и избежать его хронизации и сопутствующих осложнений.

Ключевые слова: гипохлорит натрия, таурин, безопасность, детоксикация

С. М. Дронов

Детоксикаційні властивості та гостра токсичність фіксованої комбінації низькоконцентрованої розчину гіпохлориту натрію та таурину, призначеної для парентерального застосування

В експериментальних дослідженнях на 80 білих статевозрілих нелінійних щурах проведено дослідження гострої токсичності та фармакологічної активності фіксованої комбінації гіпохлориту натрію та таурину за умов внутрішньовенного введення.

Токсикодинамічні характеристики тест-зразка вивчали за умов одноразового внутрішньовенного введення комбінації в дозовому діапазоні 1/10 – 2 об'єму циркулюючої крові. Детоксикаційні властивості оцінювали за показниками маркерів синдрому цитолізу, ліпопероксидації та антиоксидантного захисту на моделі ендотоксикозу, викликаного поєднаним введенням тетрахлорметану та ліпополісахариду LPS E. coli 0111B4. Вплив препарату на систему гемокоагуляції і кислотно-лужний баланс визначали за методикою G. V. Born і номограмами Siggaard-Andersen відповідно.

Показано, що одноразове внутрішньовенне введення фіксованої комбінації в діапазоні доз від 1/10 до 2 об'єму циркулюючої крові не викликає загибелі гризунів. Встановлено, що парентеральне застосування тест-зразка за умов експериментального ендотоксикозу знижує активність трансаміназ (АлАТ і АсАТ) на 53 % ($p < 0,05$) і 51 % ($p < 0,05$) відповідно, зменшує концентрацію МДА (- 34 %, $p < 0,05$) і ДК (- 36 %, $p < 0,05$) і підвищує активність СОД на 64 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. При цьому препарат проявляє антиагрегантну дію, не впливаючи на газотранспортну функцію і кислотно-основний стан крові.

Отримані результати свідчать, що застосування досліджуваної комбінації сприяє зниженню токсичного навантаження на органи екскреції і детоксикації, що дозволить зменшити ступінь тяжкості ендотоксикозу і уникнути його хронізації та супутніх ускладнень.

Ключові слова: гіпохлорит натрію, таурин, безпека, детоксикація

S. N. Dronov

The detoxifying properties and acute toxicity of a fixed combination of low-concentration solution of sodium hypochlorite and taurine intended for parenteral administration

The aim of this study was to evaluate the detoxifying properties and acute toxicity of a fixed combination of low-concentration solution of sodium hypochlorite and taurine for intravenous administration. There were used 80 mature white nonlinear rats for analysis of safety and pharmacological activity.

Acute toxicity was studied after single intravenous injection of the fixed combination in a dosage range from 1/10 to 2 volumes of circulating blood (VCB). Detoxification properties were evaluated by analyzing the changes of the markers of cytolysis syndrome, lipid peroxidation and antioxidant protection under endotoxemia induced by combined administration of carbon tetrachloride and lipopolysaccharide LPS E. coli 0111B4. The drug's effects on blood coagulation system and acid-base balance were studied according to G.V. Born procedure and Siggaard-Andersen nomogram, respectively.

It was shown that a single intravenous administration of the fixed combination in a dosage range from 1/10 to 2 VCB did not cause the death of the rodent. Intravenous injections of the test sample to rats with experimental endotoxemia led to reduce transaminase activity (ALT and AST) by 53 % ($p < 0,05$) and 51 % ($p < 0,05$), respectively, the concentrations of malondialdehyde (- 34 %, $p < 0,05$) and diene conjugate (- 36 %, $p < 0,05$) and increase the superoxide dismutase activity by 64 % ($p < 0,05$) compared with the control group. It was found antiplatelet effect of the fixed combination in this experiment without affecting the gas-transport function of blood.

The results obtained indicate that intravenous injections of fixed-dose combination of low-concentration solution of sodium hypochlorite and taurine helps to reduce the severity of endotoxemia and to avoid chronization and associated complications.

Key words: sodium hypochlorite, taurine, safety, detoxification

Поступила: 15.09.2014 г.

Контактное лицо: Дронов Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», д. 9, ул. Дзержинского, г. Днепропетровск, 49044. Тел.: +38 0 95 425 75 97. Электронная почта: tatyana_sergiivna@i.ua