

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТАПРОТА И ЭТОМЕРЗОЛА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КАРБОФОСОМ

В. В. Воробьева, И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов¹

На модели острой интоксикации карбофосом ($256,4 \pm 8,7$ мг/кг) у крыс изучали механизмы защитного действия производных тиобензимидазола метапрота и этомерзола 25 и 50 мг/кг. Оба препарата восстанавливали переносимость физической нагрузки в тесте принудительного плавания, нормализовали активность АсАТ, АлАТ, снижали уровни билирубина, креатинина и азота мочевины. Воздействие на процессы перекисного окисления липидов выразилось в снижении концентрации малонового диальдегида и повышении уровней восстановленного глутатиона в крови, при этом устранялись показатели эндогенной интоксикации. Доказаны антигипоксический, антиоксидантный, актопротекторный, энерготропный, репарационный эффекты метапрота и этомерзола.

Ключевые слова: метапрот; этомерзол; защитные эффекты; карбофос; интоксикация; перекисное окисление липидов; антиоксидантные системы

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость разработки средств профилактики и лечения острых отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) [10, 15, 20] обусловлена возможностью возникновения массовых отравлений в процессе уничтожения химического оружия [9, 17, 31], при террористических актах [27, 29], хозяйственном использовании ФОС в качестве инсектицидов [10], пестицидов и гербицидов [7, 16, 30]. Применение современных антидотов [12, 15] эффективно на ранних этапах отравления, но не снимает необходимости ликвидации так называемых отдаленных последствий интоксикации [2, 20]. Отдаленные (отставленные) последствия острых интоксикаций ФОС разнообразны и формируют неблагоприятный фон для возникновения и прогрессирования различных хронических заболеваний. Поэтому поиск средств восстановительно-реабилитационной направленности, обладающих защитными эффектами как в токсикогенной фазе острого отравления, так и в отдаленные сроки после отравлений, представляется весьма актуальным.

Исходя из того, что воздействие ФОС, затрагивая холинергические синапсы всех органов и тканей [2], максимально негативно влияет на нервную систему [14, 20], вызывая развитие ФОС-индуцированной отставленной полинейропатии (органофосфатной нейропатии) [28], в качестве средства ускоренной реабилитации был выбран актопротектор и антигипоксикант метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид, или бе-

митил). Особенностью данного препарата является то, что наряду с антигипоксическим, антиоксидантным, актопротекторным, энерготропным, репарационным и иммуномодулирующим эффектом, он обладает выраженным нейропротективным действием [3, 5, 11, 23].

На модели отравления карбофосом оценены возможности применения актопротектора метапрота в сравнении с этомерзолом в качестве средства ускоренной реабилитации [11] после тяжелых отравлений. Для решения поставленных задач изучалось влияние фармакологических препаратов на физическую работоспособность, биохимические показатели, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), клеточные тесты реактивности и интоксикации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 174 крысах самцах Вистар массой 160 – 200 г, содержащихся на стандартной диете вивария. За 24 ч до опытов кормление животных прекращали. Интоксикацию ФОС осуществляли однократным введением карбофоса внутрижелудочно в дозе 1 ЛД₅₀. В качестве основного показателя токсичности использовали среднесмертельную дозу яда (ЛД₅₀), равную $256,4 \pm 8,7$ мг/кг. Расчет ЛД₅₀ производили методом наименьших квадратов пробит-анализа кривых летальности по В. Б. Прозоровскому [15] и табличными методами определения средней эффективности дозы или среднего времени выживания.

Забор крови осуществляли у наркотизированных гексеналом (125 мг/кг) животных из брюшной аорты или нижней полой вены.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. П. Д. Шабанов) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
e-mail: pdshabanov@mail.ru

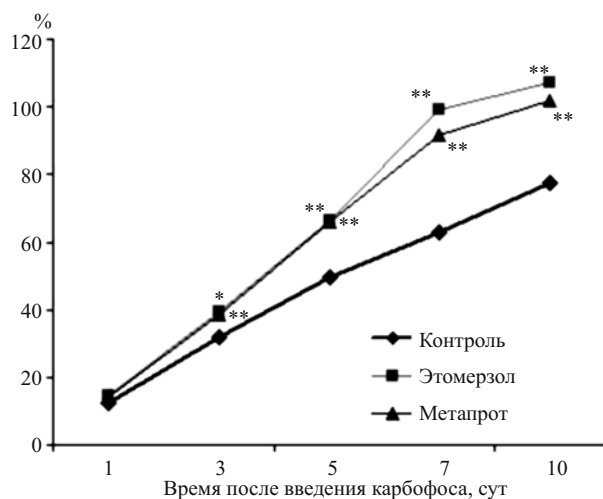


Рис. 1. Влияние метапрота и этомерзола на восстановление физической работоспособности по данным плавательной пробы при отравлении карбофосом в дозе ЛД₅₀ ($M \pm m$).

По оси ординат — ВППП от уровня интактных животных, %, по оси абсцисс — время, сут. * — достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с интактными крысами, ** — достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с отравленными крысами.

Для фармакологического анализа использовали антигипоксанты метапрот и этомерзол в дозах 25 и 50 мг/кг при введении внутрь [1]. Дозы препаратов выбраны на основании многочисленных исследований, доказавших их антигипоксическую и актопротекторную активность [22 – 25]. Контрольным животным вводили 0,9 % раствор хлорида натрия.

Оценку физической выносливости при интоксикации [6] и на фоне защиты антигипоксантами осуществляли в плавательной пробе с отягощением [1], оценивая время предельной продолжительности плавания (ВППП). Последнюю выражали в процентах от уровня показателя у интактных крыс. Тестирование проводили через 1, 3, 5, 7 и 10 сут после отравления.

Биохимические исследования выполняли на анализаторе фирмы “Technicon Instruments Corporation” (США). В крови контрольных крыс и животных, подвергнутых интоксикации, изучали активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), общего белка, креатинина, азота мочевины, калия и натрия сыворотки через 1, 3 и 7 сут после отравления.

Активность процессов свободнорадикального окисления оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА); функцию антиоксидантной системы — по концентрации восстановленного глутатиона (ВГ). Интегративную оценку эндогенной интоксикации осуществляли, вычисляя лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по О. В. Островскому и Кальф-Калифу [8, 13]. Программа экспериментов одобрена Комитетом по вопросам этики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

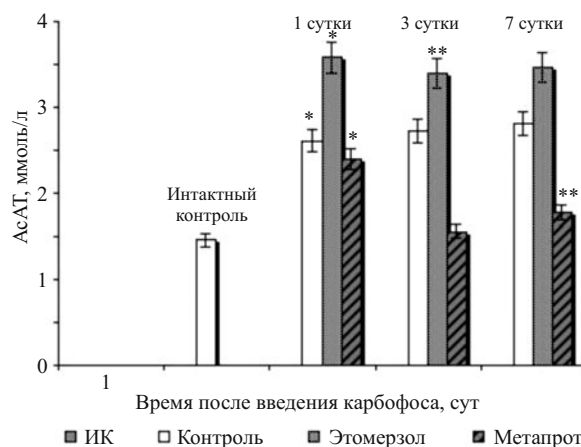


Рис. 2. Влияние метапрота и этомерзола на показатели АсАТ (ммоль/л) крови при интоксикации карбофосом ($M \pm m$).

* — достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с интактными крысами, ** — достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с отравленными крысами.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ STATISTICA for Windows 6.0. Значимость межгрупповых различий оценивали по параметрическому (t-критерий Стьюдента) или непараметрическому (U-тест Вилкоксона-Манна-Уитни) критериям в зависимости от типа распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острое отравление карбофосом характеризовалось выраженным нарушением физической работоспособности лабораторных животных (рис. 1).

На 7-е сутки в группе крыс, леченных этомерзолом, отмечали значительное восстановление физической работоспособности — ВППП составило $97,2 \pm 1,9$ %, а на фоне лечения метапротом — $92 \pm 1,9$ %, тогда как в контрольной группе ВППП к 7 сут составило $63 \pm 1,4$ %. К 10 сут после отравления работоспособность животных, получавших в качестве средств фармакологической защиты метапрот и этомерзол, превзошла уровень интактных крыс и составила $102 \pm 1,9$ и $107 \pm 3,2$ % ($p < 0,05$), соответственно. В контрольной группе ВППП на 10-е сут составило $78 \pm 2,1$ %.

Максимальное повышение активности АсАТ (рис. 2) отмечали во всех группах на 3 сут после отравления. Однако на 7-е сут на фоне исследуемых фармакологических средств активность АсАТ снизилась до уровня интактных животных, а в контрольной группе оставалась выше нормы на 65 %.

Активность АлАТ в контрольной группе на 7-е сут отравления была повышена более чем в 2 раза (рис. 3). При использовании антигипоксантах максимальную активность АлАТ отмечали на 1-е сут после отравления, но через 3 сут она достоверно снижалась. К 7-м сут активность АлАТ у животных, получавших этомерзол и метапрот, была на уровне нормальных величин.



Рис. 3. Влияние метапрота и этомерзола на показатели АЛАТ (ммоль/л) крови при интоксикации карбофосом ($M \pm m$).

* — достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с интактными крысами, ** — достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с отравленными крысами.

Уровень общего билирубина, максимально повышенный на 1-е сут после отравления во всех группах, в дальнейшем снижался. Однако в контрольной группе на 7-е сут он остался повышенным на 40 %. Фармакологическая защита снизила показатели до уровня интактных животных.

Концентрация креатинина и азота мочевины (табл. 1) в контрольной группе отчетливо нарастала к

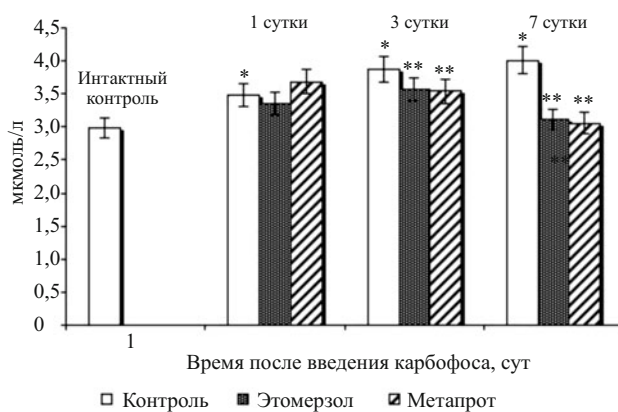


Рис. 4. Влияние метапрота и этомерзола на уровень малонового диальдегида (мкмоль/л) при отравлении карбофосом в дозе ЛД₅₀ ($M \pm m$).

* — достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с интактными крысами, ** — достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с отравленными крысами.

7-м сут после отравления. Метапрот и этомерзол снижали уровень азотистых шлаков до нормальных величин к 7-м суткам. Таким образом, острое отравление карбофосом сопровождается отклонениями от нормального уровня ряда биохимических показателей сыворотки крови, свидетельствующих о нарушении функции печени (аминотрансферазы, билирубин) и почек (креатинин, азот мочевины). Применение мета-

Таблица 1. Биохимические показатели крови при интоксикации карбофосом и применении метапрота и этомерзола ($M \pm m$)

Показатель	Время после введения яда, сут	Норма	Контроль (n = 18)	Препараты	
				Этомерзол (n = 18)	Метапрот (n = 18)
Общий билирубин, мкмоль/л	1	4,8 ± 0,56	10,9 ± 0,7*	7,5 ± 0,43**	8,02 ± 0,34**
	3		8,9 ± 1,2*	6,3 ± 0,19**	6,8 ± 1,09**
	7		6,7 ± 0,46*	4,8 ± 0,68**	4,5 ± 0,63**
Креатинин, ммоль/л	1	0,074 ± 0,003	0,1 ± 0,005*	0,104 ± 0,002	0,111 ± 0,007
	3		0,101 ± 0,007*	0,084 ± 0,005**	0,096 ± 0,006**
	7		0,114 ± 0,008*	0,043 ± 0,003**	0,069 ± 0,005**
Азот мочевины, ммоль/л	1	7,4 ± 0,57	7,4 ± 0,9	7,9 ± 1,22	7,8 ± 1,13
	3		9,0 ± 0,61*	8,9 ± 0,46	8,9 ± 0,72
	7		12,4 ± 0,48*	7,3 ± 0,83**	7,8 ± 0,57**
Глюкоза, ммоль/л	1	6,9 ± 0,31	6,7 ± 0,12	7,0 ± 0,09	6,6 ± 0,39
	3		6,2 ± 0,55*	6,9 ± 0,16**	7,2 ± 0,64**
	7		6,3 ± 0,28*	7,1 ± 0,82**	7,1 ± 0,29**
Общий белок, г/л	1	62,5 ± 9,7	55,6 ± 1,8	55,8 ± 1,4	63,7 ± 2,3
	3		56,7 ± 0,8	56,2 ± 0,7	65,7 ± 1,0
	7		60,6 ± 1,0	58,3 ± 1,6	58,6 ± 1,4
Калий, ммоль/л	1	5,4 ± 0,41	5,2 ± 0,18	5,5 ± 0,22	5,4 ± 0,46
	3		5,70 ± 0,24	5,6 ± 1,26	5,6 ± 0,50
	7		5,54 ± 0,17	5,4 ± 0,15	5,6 ± 0,29
Натрий, ммоль/л	1	141,2 ± 2,3	139,3 ± 0,7	140,1 ± 0,4	139,9 ± 1,2
	3		140,5 ± 1,0	141,0 ± 0,6	138,7 ± 0,9
	7		140,0 ± 1,6	139,6 ± 1,0	140,3 ± 0,9

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * — достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с интактными крысами, ** — достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с отравленными крысами.

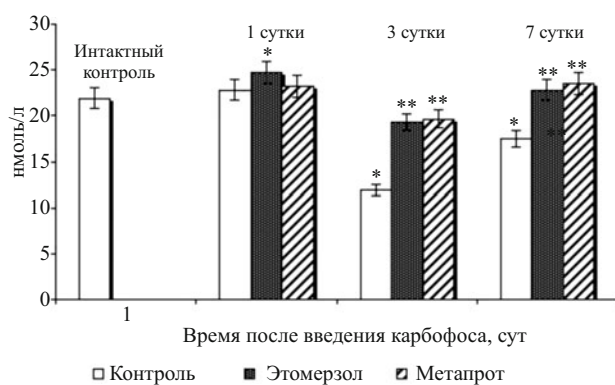


Рис. 5. Влияние метапрота и этомерзола на уровень восстановленного глутатиона (нмоль/л) при отравлении карбофосом в дозе ЛД₅₀ ($M \pm m$).

* — достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с интактными крысами, ** — достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с отравленными крысами.

прота и этомерзола ускоряет нормализацию биохимических показателей на 3 – 7-е сут применения.

Интоксикация карбофосом приводила к усилению процессов ПОЛ, о чем свидетельствовал повышенный уровень МДА в крови (рис. 4). На фоне курсового применения актопротекторов отмечали нормализацию уровня МДА к 7-м сут после отравления, тогда как в контрольной группе на 7-е сут уровень МДА был в 2 раза выше нормы. На 3 сут после отравления происходило падение уровня ВГ (рис. 5), свидетельствуя о нарушении окислительного гомеостаза. На фоне применения антигипоксантов к 7-е сут концентрация ВГ достигла нормальных величин.

Известно, что эндогенная интоксикация является отражением последствий нарушения микроциркуляции и микрогемолимфоциркуляции, реологии, газообмена и кислородного бюджета, иммунитета и противoinфекционной защиты, а также управления интеграцией этих процессов [12]. Степень выраженности эн-

догенной интоксикации по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) в контрольной группе и на фоне фармакологической защиты представлены в табл. 2 и 3. Эти данные свидетельствуют о том, что метапрот и этомерзол прекращают развитие эндогенной интоксикации на модели интоксикации карбофосом.

Известно, что при остром отравлении ФОС вслед за доминированием симптоматики, обусловленной угнетением ацетилхолинэстеразы (АХЭ), осуществляющей гидролиз ацетилхолина (плазма, эритроциты, мозг), у выживших экспериментальных животных начинают формироваться отдаленные последствия интоксикации. Они возникают за счет неантхолинэстеразных эффектов и обусловлены развитием митохондриальной патологии [20] и неспецифическим воспалением благодаря выбросу медиаторов воспаления, в том числе фактора некроза опухоли-альфа [26]. Гиперкоагуляционные изменения, снижение скорости кровотока, паравазальный отек, повышение проницаемости сосудистой стенки, развитие васкулита с ангиодистоническими явлениями способствуют развитию ишемии тканей. Повышение активности тучных клеток, в частности, тканевых базофилов, имеющих на своей поверхности холинорецепторы, также играют существенную роль в формировании системной воспалительной реакции [2, 21, 26]. Повреждение целостности гистогематического барьера обеспечивает возможность аутоиммунизации антигенами нервной ткани и способствует развитию органофосфатной нейропатии [14].

Известно, что патология, развивающаяся после отравления ФОС [20], сопряжена как с активацией каскадных реакций свободнорадикального окисления биосубстратов, формированием свободнорадикального повреждения тканевых структур [21], так и с истощением системы антиоксидантной защиты [26]. Обнаруженные в эксперименте высокие уровни МДА

Таблица 2. Влияние метапрота и этомерзола на развитие эндогенной интоксикации при отравлении карбофосом в дозе ЛД₅₀, лейкоцитарный индекс интоксикации по О. В. Островскому ($M \pm m$)

Группа животных	Время с момента отравления, сут			Норма
	1 (n = 6)	3 (n = 6)	7 (n = 6)	
Контрольная	0,51 ± 0,06*	0,3 ± 0,02*	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,03
Этомерзол	0,3 ± 0,03**	0,21 ± 0,01**	0,20 ± 0,01	
Метапрот	0,34 ± 0,004**	0,26 ± 0,01**	0,20 ± 0,01	

Таблица 3. Влияние метапрота и этомерзола на развитие эндогенной интоксикации при отравлении карбофосом в дозе ЛД₅₀, лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу ($M \pm m$)

Группа животных	Время с момента отравления, сут			Норма
	1 (n = 6)	3 (n = 6)	7 (n = 6)	
Контрольная	0,25 ± 0,04*	0,19 ± 0,03*	0,13 ± 0,03	0,12 ± 0,02
Этомерзол	0,14 ± 0,02**	0,13 ± 0,02**	0,12 ± 0,01	
Метапрот	0,19 ± 0,02**	0,13 ± 0,01**	0,12 ± 0,01	

(рис. 4) и снижение уровня ВГ (рис. 5) свидетельствуют об окислительном стрессе и определяют необходимость введения антиоксидантов [3, 17, 19].

Результаты по влиянию карбофоса на физическую выносливость животных, полученные в эксперименте (рис. 1), согласуются с литературными данными [6]. В экспериментальных моделях интоксикации нибурином, армином, фосфаколом физическая выносливость изучалась методом статической физической нагрузки (работа на вертикальном стержне). Небольшие дозы токсикантов ($1/10$ ЛД₅₀) способны оказывать стимулирующее действие, что, очевидно, обусловлено накоплением в периферических нервно-мышечных синапсах ацетилхолина в результате подавления активности ацетилхолинэстеразы. Однако при отравлении максимально переносимыми дозами (однократное и повторное введение) наблюдается снижение выносливости к физической нагрузке и ранняя гибель экспериментальных животных (2–4-е сутки). Причем действие токсикантов в период клинических проявлений интоксикации усугубляется чрезмерной физической нагрузкой [6].

Актопротекторная активность метапрота и этомерзола доказана в ряде экспериментальных [4, 18, 25] и клинических исследований [24]. Как известно, при интенсивной физической нагрузке развивается рабочая гипоксия, которая сопровождается обратимыми изменениями структуры и функций митохондрий не только как источника энергетических эквивалентов, но и как системы, регулирующей гомеостатические показатели организма. Влияние метапрота на митохондрии, реализуемое через активацию синтеза митохондриальных белков [4], заключается в ослаблении торможения НАД-зависимого дыхания, активности сукцинатдегидрогеназы, уменьшении разобщения окисления с фосфорилированием, предотвращении глубокого низкоэнергетического сдвига.

Подтвержденные в представленном исследовании антигипоксический и энерготропный эффекты лежат в основе актопротекторной активности метапрота и этомерзола, проявившейся в повышении физической работоспособности животных, подвергнутых интоксикации, и ускорении ее восстановления после предельных нагрузок [19, 24], очевидно, благодаря меньшему снижению содержания гликогена, АТФ, креатинфосфата и более эффективному потреблению кислорода [4, 22].

Одним из определяющих эффектов актопротекторов является способность активировать геном клеток с усилением синтеза РНК и белка [18], что находит отражение в анаболическом и репаративном эффектах. В частности, наиболее выраженный активирующий эффект метапрота проявляется в органах с короткоживущими белками (печень и почка) [18]. Быстро обновляемые белки играют важную роль в предотвращении дезадаптации систем и органов в ответ на различные патологические факторы.

Среди белков, усиленно синтезируемых в печени и почках под влиянием метапрота и этомерзола, основ-

ное значение для поддержания физической работоспособности имеют ферменты глюконеогенеза [4], определяющие утилизацию продуцируемой молочной кислоты и ресинтез расходуемых углеводов. Кроме того, глюконеогенез в тесном сопряжении с глюко-аланиновым циклом и обменом глутамин препятствует образованию лактата и аммиака в мышцах и участвует в нейтрализации и выведении азотистых продуктов распада [25]. Анаболическое действие метапрота и этомерзола, очевидно, способствовало морфо-функциональному восстановлению тканей печени и почек и нормализации соответствующих биохимических показателей.

Способность метапрота и этомерзола уменьшать образование гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, шиффовых оснований доказана для различных состояний [4, 25]. Очевидно, благодаря способности усиливать синтез антиоксидантных ферментов, особенно супероксиддисмутазы, метапрот и этомерзол в экстремальных для организма условиях [4, 25] повышают антиоксидантную защиту в модели отравления карбофосом.

Таким образом, совокупность выявленных в эксперименте эффектов способствовала защите цитоплазматических и митохондриальных мембран от продуктов ПОЛ, проявилась в органопротекторном действии метапрота и этомерзола, а также в прекращении развития эндогенной интоксикации при отравлении карбофосом.

ВЫВОДЫ

1. Острое отравление карбофосом снижает переносимость физической нагрузки, повышает активность АсАТ, АлАТ, уровень общего билирубина, креатинина и азота мочевины, малонового диальдегида и снижает концентрации восстановленного глутатиона, нарушая микроциркуляцию, реологические свойства крови и газообмен тканей.

2. Метапрот и этомерзол при курсовом применении (25–50 мг/кг, 10 дней) восстанавливают переносимость физической нагрузки, нормализуют активность АсАТ, АлАТ, снижают уровни билирубина, креатинина и азота мочевины. Оба препарата нормализуют процессы перекисного окисления через снижение уровня малонового диальдегида и повышение восстановленного глутатиона, а также устраняют показатели эндогенной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. А. Колесников и др., *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*, Челябинск (2000).
2. Н. В. Гончаров, Д. С. Прокофьев, Н. Г. Войтенко и др., *Токсикол. вестн.*, **2**, 4–9 (2010).
3. М. А. Евсеева, А. В. Евсеев, В. А. Правдивцев, П. Д. Шабанов, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*, **6**(1), 2–24 (2008).

4. И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, *Молекулярная фармакология антигипоксантов*, Н-Л, Санкт-Петербург (2004), сс. 1 – 368.
5. И. В. Зарубина, Ф. Н. Нурманбетова, П. Д. Шабанов, *Антигипоксанты при черепно-мозговой травме*, Элби-СПб, Санкт-Петербург (2006), сс. 1 – 208.
6. С. Д. Заугольников, М. М. Коначов, Г. П. Лебедев и др., *Фармакология и токсикология ФОС и других биологически активных веществ*, Казань, **41(2)**, 34 – 38 (1974).
7. Н. Ф. Измеров, *Вестн. РАМН*, **2**, 17 – 21 (2004).
8. Я. Я. Кальф-Калиф, *Врач. дело*, **1**, 31 – 35 (1941).
9. С. Е. Колбасов, С. П. Нечипоренко, А. Н. Петров, *Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия*, Волгоград, (2003), сс. 220 – 221.
10. В. А. Маткевич, Ж. А. Лисовик, Е. А. Лужников, В. Н. Александровский, *Токсикол. вестник*, **6**, 6 – 10 (2010).
11. В. Е. Новиков, Н. И. Понамарева, П. Д. Шабанов, *Амиотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга*, Элби-СПб, Смоленск, (2008), сс. 1 – 192.
12. А. Н. Петров, Г. А. Софронов, С. П. Нечипоренко и др., *Рос. хим. журн.*, **48(2)**, 110 – 116 (2004).
13. О. В. Островский, А. А. Стасов, Л. М. Гаева и др., *Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы*, СПб, ВМедА, **1**, 75 (1994).
14. В. Б. Прозоровский, С. В. Чепур, *Токсикол. вестн.*, **4**, 2 – 7 (2001).
15. В. Б. Прозоровский, *Вопросы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации*, Санкт-Петербург (2007), сс. 72 – 75.
16. *Профессиональный риск для здоровья работников: руководство*, Н. Ф. Измерова (ред.), Э. И. Денисова, Москва (2003).
17. В. Р. Рембовский, А. С. Радилов, С. В. Нагорный и др., *Токсикол. вестн.*, **3**, 26 – 30 (2010).
18. А. В. Смирнов, *Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты. Физиологически активные вещества*, **25**, 5 – 9 (1993).
19. И. Ю. Хабаров, Д. Н. Кучменко, Г. П. Костюк и др., *Вестн. Рос. воен.-мед. Академии*, **2**, 54 – 58 (2007).
20. С. В. Чепур, *Токсикол. вестн.*, **3**, 42 – 43 (2010).
21. С. В. Чепур, М. А. Юдин, В. Н. Быков и др., *Морфология*, **129(2)**, 106 (2006).
22. П. Д. Шабанов, *Consilium medicum. Неврол. и ревматол.*, **12(2)**, 140 – 144 (2010).
23. П. Д. Шабанов, *Клиническая фармакология метапрота: Метод. рекомендации для врачей*, ВМедА, Санкт-Петербург (2010), сс. 1 – 96.
24. П. Д. Шабанов, В. П. Ганапольский, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72(6)**, 36 – 41 (2009).
25. П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, В. Е. Новиков, В. Н. Цыган, *Фармакологические корректоры гипоксии*, Информ-навигатор, Санкт-Петербург (2010), сс. 1 – 916.
26. М. А. Юдин, В. Н. Быков, А. В. Сазонова и др., *Вопросы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации*, Санкт-Петербург (2007), сс. 187 – 189.
27. P. Aas, *Prehospital Disaster Med.*, **18(3)**, 208 – 216 (2003).
28. M. Lotti, A. Monetto, *Muscle Nerve*, **34**, 499 – 502 (2006).
29. H. Okudera, *J. Clin. Neurosci.*, **31(9)**, 17 – 21 (2002).
30. P. Eyer, *Toxicol. Rev.*, **22(3)**, 165 – 190 (2003).
31. G. A. Petroianu, A. Missler, K. Zuleger, et al., *J. Appl. Toxicol.*, **24**, 429 – 435 (2004).

Поступила 20.06.11

PROTECTIVE EFFECTS OF METAPROT AND ETHOMERZOL IN CARBOPHOS INTOXICATIONS

V. V. Vorob'eva, I. V. Zarubina, and P. D. Shabanov*

Department of Pharmacology, Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, ul. Akademika Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russia

* e-mail: pdshabanov@mail.ru

The mechanisms of protective action of thiobenzimidazole derivatives metaprot and ethomerzol (25 and 50 mg/kg) have been studied on a model of carbophos intoxication (256.0 ± 8.7 mg/kg) in rats. Both compounds recovered the resistance to physical loads in forced swimming test, normalized the activity of aspartate and alanine transaminases, and reduced bilirubin, creatinine, and urea nitrogen levels in the blood serum. The intoxication was accompanied with increasing concentration of malonic dialdehyde and decreasing level of recovered glutation in the blood, as well as with the signs of endogenic intoxication. Metaprot and ethomerzol diminished disorders of both the lipid peroxidation and endogenic intoxication processes. Thus, the antihypoxic, antioxidant, actoprotective, energetic, and reparative effects of metaprot and ethomerzol have been proved. Ethomerzol was more effective than metaprot in these tests.

Key words: Metaprot; Ethomerzol; protective effects; carbophos; intoxication; lipid peroxidation; antioxidant systems