

В.Н. Быков<sup>1</sup>, А.М. Сарана<sup>2</sup>, И.М. Драчкова<sup>3</sup>,  
М.А. Тюнин<sup>1</sup>, М.А. Юдин<sup>1</sup>, А.В. Степанов<sup>1</sup>

## Исследование влияния антиконвульсантов на течение дыхательной недостаточности при отравлениях фосфорорганическими соединениями

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Городская больница № 40, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Инновационная фармацевтическая компания «СильверФарм», Санкт-Петербург

**Резюме.** На экспериментальных моделях тяжелых отравлений диизопропилфторфосфатом у крыс изучено влияние атропина и диазепама на параметры внешнего дыхания в раннем постинтоксикационном периоде. Установлено, что отравление диизопропилфторфосфатом в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> сопровождается снижением дыхательного объема и частоты дыхания на 40–60 %, а также минутного объема дыхания на 50–70 % через 8 часов после начала интоксикации. Данное снижение показателей внешнего дыхания сохраняется в течение первых суток после отравления. Восстановление показателей до уровня фоновых значений происходит лишь на 3-и сутки. Использование атропина сульфата (2 мг/кг) и диазепама (1,25 мг/кг) снижает выраженность респираторных нарушений и способствует более быстрому восстановлению дыхания. Атропина сульфат оказывает стимулирующее действие на дыхательный объем, в то время как диазепам предупреждает угнетение частоты дыхания. Введение комбинации атропина (2 мг/кг) с диазепамом (1,25 мг/кг) позволяет полностью предупредить нарушения дыхания при отравлении диизопропилфторфосфатом в дозе 1 ЛД<sub>50</sub>. Показано, что действие комбинации диазепама в дозе 1,42 мг/кг и атропина 2 мг/кг на параметры внешнего дыхания превосходит эффективность карбоксиа в дозе 13 мг/кг после отравления крыс диизопропилфторфосфатом в дозе 1 ЛД<sub>50</sub>.

**Ключевые слова:** фосфорорганические соединения, диизопропилфторфосфат, отравление, атропин, диазепам, карбоксим, внешнее дыхание, дыхательная недостаточность.

**Введение.** При тяжелых отравлениях фосфорорганическими соединениями (ФОС) прогноз лечения пострадавших зависит от скорости и объема первой помощи, которая, наряду с введением антидотов, предусматривает применение средств симптоматической и патогенетической терапии, направленной на купирование судорожного синдрома, проявлений дыхательной и сердечной недостаточности [1].

Патогенез респираторных нарушений при отравлении ФОС достаточно сложен, вследствие чего использование средств патогенетической терапии зачастую оказывается недостаточно эффективным. В патогенезе нарушений дыхания при отравлении ФОС можно выделить три стадии: 1-я стадия обусловлена активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и развитием бронхоспазма и бронхореи. На этой стадии формируются первые проявления циркуляторной гипоксии: увеличение экстракции кислорода в тканях и рост его артериовенозной разницы; 2-я стадия проявляется декомпенсацией вентиляции легких и сопровождается бронхообструктивным синдромом, брадикардией, снижением минутного объема кровообращения, нарастанием циркуляторной гипоксии и повышением потребности организма в кислороде; 3-я стадия – системная декомпенсация обменных процессов, которая усугубляется тканевой гипоксией и метаболическим ацидозом.

Тяжелые отравления ФОС нередко сопровождаются рецидивирующим течением бронхоспазма – даже на фоне введения антидотов [9]. При этом повторное введение холинолитиков на фоне развившейся гипоксии сопряжено с высоким риском развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы [5].

До настоящего времени одним из основных антиконвульсантов, применяющихся при возникновении судорог неизвестной этиологии, является диазепам [2]. Показано, что его противосудорожная активность при отравлениях ФОС соотносится с атропином, а фармакологическая активность реализуется усилением гамма-аминомаслянокислотно-ергической нейротрансмиссии.

На сегодняшний день перечень антидотных средств при отравлении ФОС ограничен холинолитиками реактиваторами холинэстеразы [8]. Несмотря на купирование ряда признаков интоксикации, их введение маскирует истинную тяжесть поражения и только частично устраняет проявления судорожного синдрома [5]. Эти обстоятельства позволяют высказать предположение, что после применения антихолинергических средств на фоне отравления ФОС сохраняются нарушения со стороны дыхательной системы. В этом случае, очевидно, что комбинированное использование диазепама и атропина, наряду

с противосудорожным действием, позволит улучшить показатели внешнего дыхания.

**Цель исследования.** Экспериментально изучить влияние атропина и диазепама на течение дыхательной недостаточности при остром отравлении крыс диизопропилфторфосфатом.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на белых нелинейных крысах-самцах линии Wistar массой 180–240 г (питомник «Рапполово», Санкт-Петербург). На модели острого внутримышечного отравления крыс диизопропилфторфосфатом (ДФФ) в сублетальной дозе (1 ЛД<sub>10</sub> – 1,40 мг/кг), среднелетальной (1 ЛД<sub>50</sub> – 1,71 мг/кг) и абсолютно летальной

дозе (1 ЛД<sub>99</sub> – 2,28 мг/кг) оценивали эффективность средств патогенетической терапии: атропина сульфата и диазепама. Препараты применяли однократно в варианте монотерапии и в комбинации при возникновении первых признаков отравления ДФФ. Дозы лечебных препаратов составляли 1 или 2 мг/кг для атропина (соответствует пяти и десяти терапевтическим дозам в пересчете на человека, применяемым для лечения острых отравлений ФОС), 0,42 или 1,25 мг/кг для диазепама (соответствует одной и двум терапевтическим дозам в пересчете на человека для купирования судорог) [3]. Выбор доз антиколювунсантов для введения животным осуществлялся в пересчете с человека путем межвидового переноса

Таблица 1

**Проявления интоксикации и параметры внешнего дыхания при отравлении крыс ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> на фоне проводимой терапии, М±m (n=30)**

Показатель	Контроль (физ. р-р)	Атропин, мг/кг		Диазепам, мг/кг		
		1	2	0,42	1,25	
Проявления интоксикации						
Частота купирования судорог	0±0 (0/6)	50±22 (3/6)	67±22 (4/6) <sup>▲</sup>	67±22 (4/6) <sup>▲</sup>	100±0 (6/6) <sup>▲▲▲</sup>	
Частота гибели через 1 сут	50±22 (3/6)	17±17 (1/6)	17±17 (1/6)	33±21 (2/6)	17±17 (1/6)	
Частота гибели через 7 сут	67±22 (4/6)	50±22 (3/6)	50±22 (3/6)	33±21 (2/6)	33±21 (2/6)	
Скорость гибели, ч <sup>-1</sup>	0,72±0,49	0,08±0,07 <sup>▲</sup>	0,06±0,054	0,17±0,094	0,08±0,06 <sup>▲</sup>	
Параметры внешнего дыхания						
ДО, мл	фон	0,6±0,07	0,5±0,05	0,7±0,13	0,6±0,07	0,6±0,11
	30 мин	0,5±0,07	0,5±0,13	0,5±0,02	0,6±0,04	0,5±0,06
	1 ч	0,4±0,10	0,4±0,02	0,6±0,10	0,5±0,11	0,6±0,07
	2 ч	0,6±0,17	0,3±0,04	0,5±0,07	0,4±0,08	0,5±0,08
	8 ч	0,4±0,01 <sup>*</sup>	0,3±0,04	0,5±0,06	0,4±0,10	0,5±0,06
	1 сут	0,4±0,02 <sup>*</sup>	0,4±0,07	0,5±0,08	0,5±0,07	0,5±0,07
	3 сут	0,6±0,12	0,3±0,03	0,5±0,07	0,4±0,08	0,5±0,08
ЧД, раз/мин	фон	123,3±12,47	117,9±5,76	126,7±4,39	120,5±5,76	119,1±7,61
	30 мин	70,4±3,64 <sup>**</sup>	76,7±9,64 <sup>**</sup>	122,7±10,87 <sup>▲▲</sup>	80,7±7,55 <sup>**</sup>	120,5±9,77 <sup>▲▲▲</sup>
	1 ч	76,3±5,42 <sup>**</sup>	78,5±8,56 <sup>**</sup>	106,0±13,26	82,6±7,44 <sup>**</sup>	100,3±11,21
	2 ч	54,5±2,50 <sup>***</sup>	85,8±6,26 <sup>***▲▲</sup>	110,0±8,73 <sup>▲▲▲</sup>	89,7±5,97 <sup>***▲▲</sup>	99,1±10,55 <sup>▲▲▲</sup>
	8 ч	73,5±3,77 <sup>**</sup>	88,6±8,85 <sup>*</sup>	83,0±9,55 <sup>**</sup>	90,5±10,10 <sup>*</sup>	81,0±9,41 <sup>**</sup>
	1 сут	76,0±10,58 <sup>*</sup>	84±15,72	116,1±15,04	85,3±13,14	106,1±7,04
	3 сут	93,0±3,00 <sup>*</sup>	135,5±6,98 <sup>*</sup>	117,0±9,95	122,5±7,88 <sup>*</sup>	120,5±10,74
МОД, мл	фон	71,5±5,93	53,4±6,53	87,7±14,85	58,54±7,43	79,5±13,55
	30 мин	33,7±3,18 <sup>***</sup>	29,7±7,22 <sup>*</sup>	58,0±3,44 <sup>▲▲</sup>	31,7±11,10 <sup>*</sup>	60,1±5,44 <sup>▲▲</sup>
	1 ч	34,1±7,66 <sup>**</sup>	26,5±2,94 <sup>**</sup>	59,4±10,01	29,1±8,97 <sup>**</sup>	57,2±12,21
	2 ч	35,8±11,04 <sup>*</sup>	26,1±3,26 <sup>**</sup>	57,6±3,87	31,9±13,11 <sup>**</sup>	55,6±9,81
	8 ч	27,6±1,61 <sup>***</sup>	30,2±4,18 <sup>*</sup>	43,7±3,11 <sup>▲▲</sup>	28,4±9,18 <sup>*</sup>	39,6±11,11 <sup>▲▲</sup>
	1 сут	29,9±5,34 <sup>***</sup>	25,7±2,02 <sup>**</sup>	61,7±6,76 <sup>▲</sup>	30,1±5,06 <sup>**</sup>	69,7±7,86 <sup>▲</sup>
	3 сут	56,3±9,40	36,7±1,99 <sup>*</sup>	64,3±12,7	40,2±3,59 <sup>*</sup>	72,5±10,9

**Примечание:** различия с фоном: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001; с показателями контрольной группы: ▲ – p<0,05, ▲▲ – p<0,01, ▲▲▲ – p<0,001.

доз согласно рекомендациям «Руководства...» [4]. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор. В качестве препарата сравнения применяли карбоксим в дозе 13 мг/кг, что соответствует одной терапевтической дозе препарата для введения человеку (150 мг/чел).

Для оценки влияния препаратов на течение интоксикации у животных фиксировали частоту купирования судорог, частоту гибели и продолжительность жизни ( $\text{ч}^{-1}$ ). Состояние внешнего дыхания исследовали, используя плетизмографию (плетизмограф «Емка», Франция) с регистрацией дыхательного объема (ДО), частоты дыхания (ЧД) и минутного объема дыхания (МОД) до и через 1, 2, 8, 24 ч, а также через 3 суток после отравления ДФФ.

Сравнение средних значений лабораторных данных проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Для оценки значимости межгрупповых различных альтернативных показателей использовали  $\chi^2$ -критерий Пирсона и точный метод Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** При отравлении крыс ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>10</sub> атропин и диазепам в исследованном диапазоне доз купировали судорожный синдром и предупреждали гибель всех экспериментальных животных. В контрольной группе купирование судорог отмечали у  $67 \pm 22\%$ , при этом гибель наступала только в единичном случае. При оценке показателей внешнего дыхания в контрольной и в опытных группах достоверных отличий по отношению к фоновым значениям выявлено не было.

Через 8 ч после отравления животных ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> регистрировали снижение ДО и ЧД на 40–60% и МОД на 50–70% относительно фоновых значений. Эти изменения сохранялись в течение первых суток после отравления (табл. 1). Восстановление общего уровня вентиляции по сравнению с фоновыми значениями у животных регистрировали на 3-и сут наблюдения.

Введение атропина и диазепама на фоне отравления ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> снижало тяжесть интоксикации, однако, в отличие от более легкого отравления, у половины животных сохранялись длительные персистирующие судороги. Применение атропина в дозах 1 и 2 мг/кг увеличивало период жизни отравленных животных и практически полностью предотвращало гибель в ранний постинтоксикационный период (до 24 ч). Лечебный эффект препарата в этих дозах подтверждался достоверным снижением скорости гибели животных по сравнению с показателем в контрольной группе.

Введение крысам диазепама в дозах 0,42 и 1,25 мг/кг на фоне отравления ДФФ, как и атропина, способствовало снижению показателя гибели животных, а частота купирования судорог на фоне терапии бензодиазепином в более высокой дозе достигала 100% животных.

Показано, что при введении атропина выявленные изменения носили дозовую зависимость. Так, ЧД и МОД при лечении атропином в дозе 1 мг/кг в целом

соответствовала контрольной группе. Отличия заключались лишь в том, что снижение ДО не было столь стремительным и в течение первых суток наблюдения изменялся менее чем на 30% относительно фоновых значений. При сравнении с контрольной группой достоверно отличалась лишь ЧД через 2 ч после отравления. Увеличение дозы атропина до 2 мг/кг обеспечивало сохранение ЧД и ДО на уровне фоновых значений в течение 2 ч после отравления. При этом общий уровень легочной вентиляции (по МОД) соответствовал уровню 30% от фоновых значений.

Через 8 ч в группе животных, которым вводили атропин (2 мг/кг), регистрировали снижение ЧД на 35% и МОД на 50% от фоновых показателей. При этом изменения ЧД и МОД были достоверны ( $p < 0,01$ ) по отношению к фоновым значениям. Указанные изменения показателей внешнего дыхания могли быть связаны с угнетением дыхательного центра и других структур головного мозга, отвечающих за поддержание оптимального газового состава крови, и служить признаком развития центрального апноэ. Обратное развитие выявленных изменений отмечали через 24 ч после отравления. В отличие от контроля, в группе животных, которым вводили атропин в дозе 2 мг/кг, к исходу первых суток после отравления регистрировали восстановление всех исследуемых показателей. ЧД достигала уровня фоновых значений, а изменения величин ДО и МОД не превышали 30% от фоновых значений.

При введении диазепама в дозе 0,42 мг/кг улучшение параметров внешнего дыхания наблюдали через 2 ч после отравления ДФФ. В отличие от атропина, диазепам предупреждал угнетение ЧД центрального генеза. Вместе с тем, на фоне терапии бензодиазепином частичное восстановление МОД и ЧД наблюдали только к 3-м суткам после введения яда.

Диазепам в дозе 1,25 мг/кг способствовал быстрому восстановлению показателей внешнего дыхания. Достоверные отличия ЧД и МОД по отношению к контрольной группе наблюдалось уже через 30 мин после отравления. Указанные показатели на протяжении всего эксперимента оставались на уровне 20% относительно фоновых значений.

Использование атропина и диазепама при отравлении крыс ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>99</sub> было практически неэффективно. Во всех экспериментальных группах гибель большинства животных наступала в течение первых суток после отравления. При отравлении крыс ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>99</sub> у животных наблюдалось прогрессирующее нарушение дыхания, которое проявлялось резким снижением ЧД и МОД. Через 2 ч наблюдения снижение обоих показателей в среднем составило 40% относительно фоновых значений. В этот срок отмечался наиболее высокий показатель гибели отравленных животных, несмотря на отсутствие у них генерализованных судорог. Общий уровень вентиляции через первые сутки снижался на 60% от первоначальных значений, что свидетельствовало об усугублении тяжести общего состояния животных всех экспериментальных групп (табл. 2).

Проявления интоксикации и параметры внешнего дыхания при отравлении крыс ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> на фоне проводимой терапии, M±m (n=30)

Показатель	Контроль (Физ. р-р)	Атропин, мг/кг		Диазепам, мг/кг		
		1	2	0,42	1,25	
Проявления интоксикации						
Частота купирования судорог	0±0 (0/6)	0±0 (0/6)	33±21 (2/6)	50±22 (3/6)	83±17 (5/6) <sup>▲▲</sup>	
Частота гибели через 1 сут	67±22 (4/6)	67±22 (4/6)	67±22 (4/6)	67±22 (4/6)	50±22 (3/6)	
Частота гибели через 14 сут	100±0 (6/6)	100±0 (6/6)	100±0 (6/6)	100±0 (6/6)	100±0 (6/6)	
Скорость гибели, ч <sup>-1</sup>	18,0±1,04	17,2±1,08	2,2±0,29 <sup>▲</sup>	17,9±1,11	2,3±0,35	
Параметры внешнего дыхания						
ДО, мл	фон	0,7±0,05	0,6±0,05	0,7±0,07	0,5±0,07	0,6±0,08
	30 мин	0,9±0,30	0,6±0,11	0,7±0,03	0,6±0,10	0,7±0,06
	1 ч	0,7±0,09	0,6±0,13	0,6±0,05	0,6±0,09	0,6±0,11
	2 ч	0,7±0,08	0,5±0,06	0,6±0,05	0,5±0,07	0,5±0,08
	8 ч	0,5±0,10 <sup>*</sup>	0,4±0,12	0,5±0,12	0,4±0,11	0,6±0,08
	1 сут	0,5±0,01 <sup>*</sup>	0,8±0,13 <sup>▲</sup>	0,7±0,12	0,7±0,10 <sup>▲</sup>	0,7±0,09
	3 сут	–	–	0,8±0,12	–	–
ЧД, раз/мин	фон	135,2±3,93	120,7±4,33	129,5±4,49	121,7±5,21	122,1±6,40
	30 мин	68,3±13,69 <sup>***</sup>	78,0±4,94 <sup>***</sup>	107,0±7,86 <sup>▲</sup>	69,0±5,91 <sup>***</sup>	110,0±6,86 <sup>*</sup>
	1 ч	63,0±27,00 <sup>*</sup>	78,5±13,33 <sup>*</sup>	83,4±6,46 <sup>***</sup>	77,5±12,43 <sup>*</sup>	81,1±9,46 <sup>***</sup>
	2 ч	72,0±12,00 <sup>***</sup>	86,8±7,30 <sup>**</sup>	87,4±3,87 <sup>***</sup>	87,4±9,20 <sup>**</sup>	90,0±3,61 <sup>***</sup>
	8 ч	101,0±17,00	64,0±9,64 <sup>***</sup>	63,6±9,06 <sup>***</sup>	67,3±10,54 <sup>***</sup>	66,6±10,08 <sup>***</sup>
	1 сут	71,5±3,50 <sup>***</sup>	49,0±17,00 <sup>**</sup>	81±6,00 <sup>***</sup>	50,3±14,35 <sup>**</sup>	85±6,20 <sup>***</sup>
	3 сут	–	–	78,5±1,50 <sup>***</sup>	–	–
МОД, мл	фон	87,7±5,12	73,0±7,01	93,6±9,25	72,0±6,99	88,9±6,25
	30 мин	53,5±7,31 <sup>**</sup>	48,7±9,26	72,0±7,91	50,2±10,26	69,9±5,91 <sup>*</sup>
	1 ч	41,2±12,83 <sup>*</sup>	42,7±11,25 <sup>*</sup>	52,0±7,45 <sup>**</sup>	40,1±10,35 <sup>*</sup>	48,7±10,45 <sup>**</sup>
	2 ч	45,9±1,71 <sup>***</sup>	41,6±5,58 <sup>**</sup>	50,7±6,19 <sup>**</sup>	40,9±6,77 <sup>**</sup>	52,7±5,21 <sup>**</sup>
	8 ч	55,2±26,25	25,7±3,31 <sup>***</sup>	32,5±6,95 <sup>***</sup>	26,1±4,12 <sup>***</sup>	30,8±7,95 <sup>***</sup>
	1 сут	36,3±0,98 <sup>***</sup>	38,8±7,75 <sup>**</sup>	58,8±13,81	41,1±6,75 <sup>**</sup>	61,1±10,87 <sup>*</sup>
	3 сут	–	–	66,3±8,37	–	–

Примечание: различия с фоном: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001; с показателями контрольной группы: ▲ – p<0,05; ▲▲ – p<0,01; ▲▲▲ – p<0,001.

Применение атропина (1 и 2 мг/кг) при отравлении ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> было неэффективно. В максимальной дозе препарат лишь замедлял наступление гибели (до 2,2±0,29 ч<sup>-1</sup> против 18,0±1,04 ч<sup>-1</sup> в контроле). К окончанию наблюдения частота гибели животных, которым вводили атропин, была сопоставима с контрольными значениями.

Лечение атропином в дозе 1–2 мг/кг не предупреждало развитие у животных дыхательной недостаточности. В течение всего срока наблюдения у крыс на фоне лечения атропином после отравления ДФФ показатели МОД и ЧД достоверно снижались по отношению к фоновым значениям, что свидетельствовало о декомпенсации нарушений дыхания. Диазепам, в

отличие от атропина, оказывал более выраженное противосудорожное действие при применении в более высокой дозе (1,42 мг/кг), однако его использование не влияло на выживаемость отравленных крыс. При введении диазепама положительный эффект на показатели внешнего дыхания у крыс при отравлении ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> практически не прослеживался.

Введение диазепама в комбинации с атропином способствовало усилению защитного эффекта, что проявлялось снижением частоты гибели животных к исходу 1 сут после отравлений ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> (табл. 3).

У животных, которым вводили диазепам и атропин в более высоких дозах, гибель в среднем регистри-

Таблица 3

Проявление интоксикации и показателей дыхательной недостаточности при отравлении крыс ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> на фоне комбинированной терапии, M±m (n=30)

Показатель	Контроль (физ. р-р)	Атропин 1 мг/кг+диазепам 0,42 мг/кг	Атропин 2 мг/кг+диазепам 1,25 мг/кг	Карбоксим 13 мг/кг	
Проявления интоксикации					
Частота купирования судорог	0±0 (0/6)	100±0 (6/6)▲▲▲	100±0 (6/6)▲▲▲	100±0 (6/6)▲▲▲	
Частота гибели через 1 сут	50±22 (3/6)	0±0 (0/6)	0±0 (0/6)	0±0 (0/6)	
Частота гибели через 14 сут	67±22 (4/6)	50±22 (3/6)	33±21 (2/6)	0±0 (0/6)▲	
Скорость гибели, ч <sup>-1</sup>	0,7±0,49	0,15±0,024▲	0,05±0,006▲	–	
Параметры внешнего дыхания					
ДО, мл	фон	0,6±0,07	0,5±0,04	0,5±0,07	0,7±0,05
	30 мин	0,5±0,07	0,5±0,06	0,7±0,13	0,8±0,12
	1 ч	0,4±0,10	0,5±0,05	0,7±0,13	0,5±0,04
	2 ч	0,6±0,17	0,7±0,11	0,7±0,14	0,6±0,06
	8 ч	0,4±0,01*	0,6±0,06▲▲	0,5±0,04	0,4±0,06*
	1 сут	0,4±0,02*	0,5±0,06	0,5±0,05▲	0,8±0,20
	3 сут	0,6±0,12	0,5±0,05	0,6±0,13	0,7±0,11
ЧД, раз/мин	фон	123,3±12,47	133,5±3,71	126,7±4,98	120,5±5,23
	30 мин	70,4±3,64**	116,2±4,28*▲▲▲	103,3±16,42	101,3±9,37
	1 ч	76,3±5,42**	110,8±7,04*▲▲▲	98,2±13,45	87,8±6,13**
	2 ч	54,5±2,50***	112±7,52*▲	102,3±12,08▲▲	81,5±6,77***
	8 ч	73,5±3,77**	90,2±5,14***▲	109,8±12,16▲	89,5±6,01**
	1 сут	76,0±10,58*	111,8±8,42*	105,3±12,48	90±10,95
	3 сут	93,0±3,00*	119±4,09*	122,8±8,81	112,7±5,17
МОД, мл	фон	71,5±5,93	69,1±5,62	61,2±7,84	78,2±5,61
	30 мин	33,7±3,18***	59,9±5,29▲▲	63,3±4,14▲▲▲	74,1±7,76
	1 ч	34,1±7,66**	54,8±3,07▲	64±4,15▲▲	46,2±4,07***
	2 ч	35,8±11,04*	69,9±8,22▲	65,5±4,68▲	51,2±5,79**
	8 ч	27,6±1,61***	57,1±8,36▲	48,1±3,98▲▲▲	40,1±6,24***
	1 сут	29,9±5,34***	54±5,65▲	54,2±4,43▲▲	60,5±8,22▲
	3 сут	56,3±9,40	60±4,83	73,1±15,98	74,1±8,87

**Примечание:** различия с фоном: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; с показателями контрольной группы: ▲ – p<0,05; ▲▲ – p<0,01; ▲▲▲ – p<0,001.

рвали через 0,05 ч<sup>-1</sup>. Различия показателя частоты гибели от контрольной группы были не достоверны.

Введение комбинации атропина (1 и 2 мг/кг) и диазепама (0,42 и 1,25 мг/кг) при развитии судорожного синдрома после отравления ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> способствовало улучшению показателей внешнего дыхания. Значения МОД сохранялись на уровне интактных животных в течение всего периода наблюдения. Применение атропина и диазепама в дозах 1 мг/кг и 0,42 мг/кг соответственно позволяло сохранить ЧД на уровне интактной группы только в течение 2-х ч после отравления. При введении атропина и диазепама в дозах 2 мг/кг и 1,25 мг/кг изменения ЧД не превышали 10% от фоновых значений на протяжении 1 сут. В отличие от монотерапии, на фоне комбиниро-

ванного лечения препаратами в более высоких дозах изменения ДО носили компенсаторный характер в ответ на снижение ЧД.

Выявлено, что включение диазепама в схему терапии отравлений ДФФ не только предупреждает снижение ЧД, но и усиливает положительный эффект атропина в отношении ДО. Эффективность применения комбинации противосудорожных средств сравнивали с действием антидота карбоксим (13 мг/кг). В отличие от рассмотренных комбинаций, однократное введение карбоксима сохраняло жизнь всем животным.

Установлено, что карбоксим оказывает краткосрочный (в течение 30 мин) фармакологический эффект. Эффективность по аналептическому действию в период 1–8 ч после отравления ДФФ (1 ЛД<sub>50</sub>) уступала



комбинации диазепама и атропина (большие дозы), а диапазон колебаний ЧД и ДО соответствовал уровню показателей после монотерапии атропином. В раннем периоде отравления (1 сут) снижение ЧД не превышало 30% от фоновых значений. Восстановление показателей дыхания до первоначальных значений отмечалось только к исходу 3-х суток после отравления ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub>.

**Заключение.** Несмотря на необходимость предупреждения и купирования дыхательной и сердечной недостаточности при отравлении ФОС на доврачебных этапах оказания медицинской помощи, в настоящее время арсенал средств для этого недостаточен. В Соединенных Штатах Америки и Индии на этапе клинических испытаний находится лекарственная форма атропина для ингаляционного введения, предназначенная для оказания медицинской помощи при отравлении ФОС. Однако следует учитывать, что эффективность применения антихолинергических средств для купирования дыхательных нарушений центрального генеза зачастую оказывается недостаточной [1]. Нами показана перспективность использования диазепама, а также комбинации диазепама и атропина как средств коррекции нарушений внешнего дыхания после отравлений органофосфатами тяжелой степени. Установлено отчетливое положительное влияние диазепама на основные показатели дыхательной системы при отравлении крыс ДФФ в дозах 1 ЛД<sub>50</sub>–1 ЛД<sub>99</sub>. В отличие от атропина, введение бензодиазепина сопровождалось восстановлением ЧД. При комбинированном применении диазепама повышается защитное действие холинолитика и усиливается его аналептический эффект при отравлении ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub>. Включение диазепама в схему терапии отравлений ДФФ не только предупреждает снижение ЧД, но и усиливает положительный эффект атропина в отношении ДО. Аналогичные данные были получены другими авторами при лечении отравлений дихлофосом [7].

Эффект комбинации диазепама и атропина при применении в дозах 2 мг/кг и 1,25 мг/кг в отношении показателей внешнего дыхания превосходит эффект карбоксиа (13 мг/кг), положительное влияние которого на исследуемые показатели было ограничено 30 мин после отравления крыс ДФФ в дозе 1 ЛД<sub>50</sub>. Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение диазепама в острый период интоксикации ФОС не только для купирования судорог, но и с целью предупреждения нарушений внешнего дыхания.

#### Литература

1. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: учеб. пособие / А.Г. Акимов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2006. – 384 с.
2. Инструкция по применению сибазона в схеме комплексной терапии поражений высокотоксичными веществами, сопровождающихся развитием судорожного синдрома. – М., 2000. – 6 с.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., дораб. – М.: Новая волна, 2008. – 1206 с.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
5. Суточникова, О.А. Ингаляционные глюкокортикостероиды – наиболее эффективные и безопасные противовоспалительные препараты для лечения астмы / О.А. Суточникова // Рус. мед. журн. – 1997. – Т. 17, № 8. – С. 1115–1120.
6. Anderson, D.R. Efficacy of injectable anticholinergic drugs against soman-induced convulsive/subconvulsive activity / D.R. Anderson [et al.] // Drug. chem. toxicol. – 1994. – Vol. 17, № 2. – P. 139-148.
7. Dickson, E.W. Diazepam Inhibits Organophosphate-induced Central Respiratory Depression / E.W. Dickson, S.B. Bird, R.J. Gaspari // Acad. emerg. med. - 2003. – Vol. 10, № 12. – P. 1303-1306.
8. Nambiar, M.P. Medical countermeasure against respiratory toxicity and acute lung injury following inhalation exposure to chemical warfare nerve agent VX / M.P. Nambiar [et al.] // Toxicol. appl. pharmacol. – 2007. – Vol. 219, № 2–3. – P. 142–192.
9. Tsao, T.C. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning / T.C. Tsao [et al.] // Chest. – 1990. – Vol. 98, № 3, P. 631-636.

V.N. Bykov, A.M. Sarana, I.M. Drachkova, M.A. Tyunin, M.A. Yudin, A.V. Stepanov

#### Study of anticonvulsant influence on respiratory distress after organophosphorous compound poisoning

**Abstract.** Based on experimental models of severe diisopropylfluorophosphate poisoning the influence of atropine and diazepam on external respiration parameters of mice at a state of early post-toxic period has been studied. It is determined that diisopropylfluorophosphate poisoning at a dose 1 LD<sub>50</sub> is accompanied by decrease of breathing capacity and breathing rate to 40–60% and decrease of volume of breath per minute to 50–70% in 8 hours after the beginning of intoxication. This decrease of external respiration characteristics continues during the first days after intoxication. The restitution of these characteristics up to background levels comes at the third day of observation. The use of atropine sulphate (2 mg/kg) decreases the intensity of respiratory impairment and promotes quicker respirogenesis. Atropine sulphate has a stimulating effect on breathing capacity while diazepam prevents from depression of breathing rate. The introduction of a combination of atropine (2 mg/kg) and diazepam (1,25 mg/kg) allows to prevent completely a respiratory disorder at diisopropylfluorophosphate poisoning at a dose of 1 LD<sub>50</sub>. It is specified that the influence of the combination of diazepam at a dose of 1,42 mg/kg and atropine (2 mg/kg) on external respiration parameters exceeds the effectiveness of carboxym preparation at a dose 13 mg/kg after mice diisopropylfluorophosphate poisoning at a dose of 1 LD<sub>50</sub>.

**Key words:** organophosphorous compound, diisopropylfluorophosphate, poisoning, atropine, diazepam, external respiration, respiratory failure.

Контактный телефон: +7-921-948-96-89; e-mail: bykov\_imm@yahoo.com