

В.Н. Быков¹, А.М. Сарана², А.М. Колесников¹,
Т.В. Щербаков³, В.Н. Цыган¹,
М.А. Юдин¹, А.С. Никифоров¹

Изучение влияния средств неотложной терапии на формирование отдаленных нейропатий после отравлений малатионом

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Городская больница № 40, Санкт-Петербург

³Северо-Западный центр гигиены и общественного здоровья, Санкт-Петербург

Резюме. На модели отравления крыс малатионом (1 ЛД₅₀) исследована эффективность различных схем неотложной терапии атропином и дипиросксом. Показано, что атропин не уменьшает тяжесть интоксикации после внутрижелудочного отравления. При его применении в дозе 0,4 мг/кг и 2 мг/кг препарат не предупреждает развитие нарушений нейромышечной проводимости. Достоверное уменьшение площади и амплитуды М-ответа при проведении электронейрографии прослеживаются, начиная с 7 сут после введения малатиона, и нарастают к 21-м сут после отравления.

Подтверждена необходимость использования дипироскса и атропина для лечения тяжелых отравлений малатионом. Вместе с тем, отсутствие зависимости защитного действия препаратов от дозы и кратности введения подвергает сомнению целесообразность их назначения при внутрижелудочном поступлении яда. Применение атропина (2 мг/кг) и дипироскса (13–26 мг/кг) уменьшает выраженность нарушений электронейрографии, в то время как курсовое назначение этих препаратов сопровождается ростом амплитуды и площади М-ответа. На фоне терапии этой комбинацией отмечено повышение реактивности М-ответа в методике ареколинового тремора.

Ключевые слова: малатион, атропин, дипиросксим, эффективность, нервно-мышечная проводимость.

Введение. Несмотря на существенное сокращение количества бытовых отравлений малатионом, проблема терапии интоксикаций, связанных с этим ядом, до настоящего времени не решена [8]. Показано, что малатион обладает схожим с зоманом действием в отношении холинэстеразы (ХЭ), а терапия отравлений этими ядами характеризуется низкой эффективностью реактиваторов холинэстеразы (рХЭ) и холинолитиков (индекс защиты < 2) [5]. Особенностью действия малатиона, как и зомана, является способность вызывать «старение фермента».

На сегодняшний день лечение отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) подразумевает использование атропина и рХЭ (дипиросксим, карбоксим). Согласно рекомендациям, назначение атропина прекращается при появлении симптомов переатропинизации и возобновляется при появлении симптомов реинтоксикации [2]. Однако введение препарата в дозах, многократно превышающих среднюю терапевтическую, зачастую не может обеспечить повышение эффективности терапии. В ряде случаев, особенно при пероральном поступлении яда или при превышении регламента назначения атропина, может наблюдаться обратная зависимость [1]. Отсутствие зависимости доза-эффект после применения высоких доз атропина (100 мг и более) свидетельствует о необходимости уточнения режимов дозирования антихолинэргических средств, а также большой роли нехолинэргических механизмов токсического действия малатиона.

Увеличение эффективности атропина достигается комбинированием с рХЭ, в том числе с дипиросксом [10]. Лечение дипиросксом подразумевает его повторные инъекции на протяжении нескольких суток, а курсовая доза препарата может достигать 2 г [2]. Существуют данные о негативном влиянии рХЭ на тяжесть отравлений рядом ФОС. Некоторые исследователи указывают на взаимосвязь между введением рХЭ и риском развития постинтоксикационных осложнений (промежуточный синдром, отдаленные нейропатии), а маркером их развития может служить динамика угнетения бутирил-ХЭ [9, 11].

Недостаточная эффективность средств специфической терапии отравлений ФОС обуславливает высокий риск развития отдаленных последствий интоксикаций. Показано, что через 8–21 сут после острых отравлений зоманом нарастают симптомы периферических нейропатий [6]. Поражение периферических нервов в отдаленный период после отравлений рядом ФОС сопровождается развитием двигательных параличей и нарушением чувствительности в конечностях. Однако динамика развития подобных нарушений после отравлений малатионом до настоящего времени не изучена. Учитывая схожесть токсического действия зомана и малатиона, а также слабую эффективность рХЭ, предполагается, что развитие токсических нейропатий после отравлений этими ядами будет наступать по схожему сценарию.

Цель исследования. Изучить особенности развития нейропатий после отравлений малатионом на фоне применения средств специфической терапии поражений ФОС.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 280 крысах-самцах линии Wistar массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария. Все крысы до начала эксперимента проходили 2-недельный карантин и пребывали на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде.

В качестве модельного яда животным внутримышечно и внутривенно вводили малатион в дозе 1 ЛД₅₀. На первом этапе изучали защитное действие атропина при введении в диапазоне доз (0,4, 2 и 20 мг/кг), пересчитанных по методике межвидового переноса доз согласно «Руководству...» [4]. При экстраполяции на человека исследованные дозы атропина соответствовали 2 мг/чел (лечение легких форм отравлений ФОС), 10 мг/чел (лечение тяжелых форм отравлений ФОС) и 100 мг/чел (суточная доза лечения тяжелых форм отравлений ФОС) соответственно. Атропин вводили крысам однократно или двукратно внутримышечно при возникновении первых признаков отравления и/или судорог. Дополнительно изучали эффективность рХЭ– дипироксима. Его введение отравленным животным осуществляли в дозах 13 и 26 мг/кг в сочетании с атропином (2 мг/кг), пересчитанных по методике межвидового переноса доз [4]. Рассчитывали ЛД₅₀ яда, а также ее изменение на фоне терапии, высчитывали индекс защиты (ИЗ). Крысам контрольной группы вводили воду для инъекций.

На втором этапе исследовали динамику развития отдаленных нейропатий на фоне применения специфических антидотов. Регистрировали показатели, характеризующие электрические свойства нервных проводников и утечку потенциала действия после отравления малатионом при раздражении седалищного нерва. При непрямой электронейромиографии (ЭНМГ) регистрировали порог раздражения, максимальный М-ответ (минимальный стимул при котором наблюдается максимальный по амплитуде М-ответ), амплитуду и площадь М-ответа [3]. Оценку показателей проводили в динамике через 7, 14 и 21 сут после острого отравления малатионом.

В опытах *in vivo* исследовали влияние терапии атропином и дипироксимом на изменение активности ацетил-ХЭ эритроцитов и бутирил-ХЭ плазмы крови

через 21 сут после отравления малатионом в дозе 1 ЛД₅₀. Скорость ферментативного гидролиза ацетил- и бутирилтиохолин йодида определяли методом Элмана [7]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре «Hitachi U-2900» при длине волны 412 нм.

Для оценки М-холинергической нейротрансмиссии после отравлений малатионом использовали методику «ареколиновый тремор», для Н-холинергической нейротрансмиссии – методику «никотиновые судороги». Для этого животным подкожно вводили ареколин в дозе 25 мг/кг и никотин в дозе 20 мг/кг.

Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента и теста Манна – Уитни. Расчет средних доз осуществляли, используя пробит-анализ по Финни. Для оценки значимости межгрупповых различий альтернативных показателей использовали χ^2 -критерий Пирсона.

Результаты и их обсуждение. На модели внутрижелудочного отравления крыс малатионом в дозе 1 ЛД₅₀ выявлена низкая эффективность атропина. Частота гибели животных в этих группах достоверно не отличалась от контрольной группы. Для модели внутрижелудочного отравления малатионом характерно отсутствие дозовой зависимости и защитного действия атропина независимо от кратности и времени начала терапии, а низкие показатели эффективности холинолитика могут определяться нарушением эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и, как следствие, снижением скорости элиминации малатиона из организма [1], таблица 1.

Установлено, что при применении атропина в терапевтической дозе и в пятикратно ее превышающей (0,4 и 2 мг/кг), а также в контрольной группе после острого отравления малатионом в дозе 1 ЛД₅₀ отмечено выраженное нарушение нервно-мышечной проводимости (табл. 2).

Выявлено, что на фоне использования холинолитика по сравнению с контрольной группой животных, независимо от дозы препарата на 21 сут площадь М-ответа и его амплитуда снижались. Атропин не влиял на динамику максимального М-ответа, однако на фоне его введения в большей дозе (2 мг/кг) длительность М-ответа соответствовала фоновым показателям. Расхождение данных фоновых значений могло объясняться разбросом показателей ЭНМГ у

Таблица 1

Влияние атропина на частоту гибели крыс после отравления малатионом в дозе 1 ЛД₅₀, % (M±m, n=24)

Лечение	Внутримышечное введение яда ¹			Внутрижелудочное введение яда ²		
	доза атропина, мг/кг			доза атропина, мг/кг		
	0,4	2	20	0,4	2	20
При первых признаках, %	0	0	0	50 (1,9±1,91)	50 (0,3±0,25)	25 (0±0,01)
При судорогах, %	25 (0±0,01)	0	0	75 (0±0,01)	75 (2,1±0,8)	50 (0±0,02)
Повторно при судорогах, %	0	0	0	50 (1,9±1,92)	50 (0,3±0,25)	25 (0±0,01)

Примечание: ¹ – внутримышечное отравление ЛД₅₀ = 350 мг/кг, ЛД₉₉ = 484 мг/кг; ² – внутрижелудочное отравление ЛД₅₀ = 387 мг/кг, ЛД₉₉ = 675 мг/кг; в скобках указана скорость гибели животных (ч⁻¹).

Влияние атропина на показатели непрямого ЭНМГ в различные сроки после острого отравления крыс малатионом в дозе 1 ЛД₅₀, M±m (n=18)

Регистрация ЭНМГ	Порог раздражения нерва, мА	Максимальный М-ответ, мА	Амплитуда М-ответа, мВ	Площадь М-ответа, мВ·мс	Длительность М-ответа, с
Контроль (физ. раствор)					
Фон	0,8±0,03	1,7±0,06	25,9±0,59	30,9±0,91	2,0±0,60
7 сут	0,7±0,03*	1,4±0,09	21,4±1,50*	26,6±0,08*	2,2±0,06
14 сут	0,7±0,03*	1,4±0,06	20,5±0,08***	22,5±0,04**	2,2±0,03
21 сут	0,6±0,09	1,3±0,04	19,8±1,43**	21,6±0,09***	2,3±0,17
Атропин 0,5 мг/кг					
Фон	0,8±0,04	1,5±0,12	23,5±0,23#	26,5±0,45#	1,9±0,1
7 сут	0,8±0,0#	1,5±0,17	18,85±1,24**	23,05±0,93***#	2,25±0,04*
14 сут	0,7±0,0*	1,2±0,05*#	18,7±0,55***##	22,1±0,25***	2,3±0,07*
21 сут	0,8±0,0	1,3±0,05	19,5±1,05**	21,7±0,1***	2,3±0,24
Атропин 2 мг/кг					
Фон	0,7±0,03	1,3±0,07	23,0±0,13##	27,5±0,25#	1,85±0,08
7 сут	0,63±0,06	1,1±0,09#	18,8±0,54***	22,37±1,07***#	1,9±0,16
14 сут	0,6±0,03*#	1,1±0,03*#	17,9±0,46***##	21,2±1,44**	2,1±0,02#
21 сут	0,67±0,05	1,2±0,04	18,1±0,55***	21,7±0,84**	2,0±0,09

Примечание: отличия по отношению к фоновым показателям: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; отличия по отношению к контрольной группе: # – p<0,05; ## – p<0,01.

животных одного вида, а также особенностями проведения исследования (непрямая ЭНМГ осуществляется в проекции седалищного нерва).

Показано, что введение атропина в комбинации с дипирироксимом на модели отравления крыс малатионом в дозе 1 ЛД₅₀, независимо от пути поступления яда в организм (внутримышечно или внутрижелудочно), полностью предупреждала гибель животных. С увеличением дозы яда до 1,5 ЛД₅₀ защитное действие комбинации препаратов сохранялось только при внутримышечной аппликации яда (табл.3).

Защитное действие комбинации проявлялось в повышении индекса защиты с 1,15 (лечение атропином) до 1,87 у.е. На модели внутрижелудочной интоксикации животных малатионом эффективность применения комбинации атропина и дипирироксима была сопоставима с эффективностью монотерапии атропином.

Учитывая умеренное защитное действие рассматриваемых препаратов при использовании в комбинации при внутримышечном отравлении крыс малатионом, а также их недостаточный лечебный эффект при внутрижелудочном поступлении яда, в следующей серии экспериментов определяли влияние атропина и дипирироксима на параметры нервно-мышечной проводимости седалищного нерва. В качестве модели использовали отравление малатионом в дозе 1 ЛД₅₀. Различные схемы внутримышечного введения атропина и дипирироксима крысам подразумевали разделение животных на три группы: первой группе животных препараты вводили однократно в терапевтических дозах (атропин 0,4 мг/кг+дипирироксим 13 мг/кг), второй группе – однократно в общих суммарных дозах, близких к суточной (атропин 2 мг/кг+дипирироксим 26 мг/кг) и третьей группе – в

общих суммарных дозах, близких к суточным ежедневно в течение 3 сут. Результаты исследований нейромышечной проводимости на фоне терапии комбинациями препаратов представлены в таблице 4.

Отмечено, что введение атропина (2 мг/кг) в комбинации с дипирироксимом (26 мг/кг) предупреждает развитие нейропатий в срок до 21 сут после отравления. При отравлении крыс малатионом применение комбинации атропина и дипирироксима в минимально взятых дозах не позволяет полностью купировать развитие нейропатий. Через 14 сут от момента острого отравления крыс малатионом отмечается достоверное снижение площади М-ответа и его длительности, причем изменение последнего прослеживалось также через 21 сут от начала эксперимента. Повышение доз комбинации атропина и дипирироксима позволяет предупредить развитие отдаленных нейропатий. Площадь М-ответа незначительно отклонялась от фоновых показателей, тогда как остальные параметры ЭНМГ не претерпевали каких-либо значимых изменений.

Активность ХЭ в периферической крови отравленных животных через 21 сут от момента отравления во всех группах достоверно не отличалась, а абсолютные значения скорости гидролиза бутирилтиохолина в плазме крови находились в пределах колебаний интактных животных.

Ежедневное введение комбинации атропина и дипирироксима в схеме ежедневного введения в течение 3 сут сопровождалось достоверным повышением максимального М-ответа, его амплитуды и площади. Нарастание М-ответа сопровождалось уменьшением его длительности и могло указывать на развитие сенсibilизации холинергической системы через 21 сут после острого отравления малатионом.

Таблица 4

Влияние комбинации атропина и дипироксима на показатели непрямого ЭНМГ седалищного нерва крысы в различные сроки после острого отравления малатионом, M±m (n=24)

Регистрация ЭНМГ	Порог раздражения нерва, мА	Максимальный М-ответ, мА	Амплитуда М-ответа, мВ	Площадь М-ответа, мВ*мс	Длительность М-ответа, с
Контроль (физ. раствор)					
Фон	0,8±0,03	1,7±0,06	25,9±0,59	30,9±0,91	2,0±0,60
7 сут	0,7±0,03*	1,4±0,09	21,4±1,50*	26,6±0,08*	2,2±0,06
14 сут	0,7±0,03*	1,4±0,06	20,5±0,08***	22,5±0,04**	2,2±0,03
21 сут	0,6±0,09	1,3±0,04	19,8±1,43**	21,6±0,09 ***	2,3±0,17
Атропин 0,5 мг/кг+дипироксим 13 мг/кг однократно					
Фон	0,6±0,02##	1,7±0,02	22,2±0,31	28±0,55	2,2±0,03
7 сут	0,7±0,02	1,6±0,03	21,5±0,57	27,5±0,64	2,1±0,03
14 сут	0,6±0,02	1,7±0,04#	21±0,61	25,4±1,13	2,0±0,03
21 сут	0,6±0,02	1,7±0,02##	20,1±0,34	27,8±1,08#	2,0±0,05
Атропин 2 мг/кг+дипироксим 26 мг/кг однократно					
Фон	0,65±0,03##	1,7±0,01	23,0±0,08	29,4±0,32	2,1±0,01
7 сут	0,7±0,03	1,7±0,03#	23,5±0,42	30,9±1,68	2,0±0,03
14 сут	0,6±0,02	1,7±0,05#	24,5 ±1,06#	28,6±0,33##	1,95±0,02
21 сут	0,7±0,03	1,8±0,03##	24,2±0,04#	27,7±0,57##	2,0±0,01
Атропин 2 мг/кг+дипироксим 26 мг/кг в течение 3 сут					
Фон	0,6±0,05	1,65±0,04	23,17±0,03	29,5±0,4	2,05±0,03
7 сут	0,6±0,02#	1,7±0,02#	24,5±0,41	30,5±0,48#	1,9±0,03*#
14 сут	0,6±0,02#	1,8±0,02#	25,5±0,25##	32,3±1,81##	1,8±0,03*##
21 сут	0,65±0,02	1,9±0,02##	26,5±0,44#	35,8±0,96 *##	1,8±0,02*#

Примечание: отличия по отношению к фоновым показателям: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; отличия по отношению к контрольной группе: # – p<0,05; ## – p<0,01.

На возможность сенсibilизации холинорецепторов указывали данные фармакологического зондирования, проведенного с использованием модели ареколинового тремора и никотиновых судорог. Наиболее выраженные отличия выраженности тремора на фоне применения различных схем терапии отравлений малатионом исследовали по оценке ареколинового тремора (табл. 5).

Последний позволил выявить сокращение в 1,2 раза латентного периода развития симптомов и сокращение сроков их чередования в группе, получавшей курсовую терапию атропином и дипироксимом на протяжении 3 сут. В группе отравленных животных, которым вводили физиологический раствор, напротив, прослеживалась динамика увеличения времени начала и последующего развития симптомов ареколинового тремора.

Заключение. Установлено, что атропин в виде монотерапии не оказывает влияния на тяжесть интоксикации при внутрижелудочном отравлении малатионом в дозе 1 ЛД₅₀. Однако он проявляет защитную эффективность при внутримышечном введении яда, обеспечивая даже в минимально взятой дозе высокую выживаемость животных. Низкая лечебная эффективность атропина при внутрижелудочном поступлении малатиона может быть обусловлена увеличением концентрации яда в

системном кровотоке в результате холинергического блока перистальтики кишечника и повышением адсорбции в желудочно-кишечном тракте. Установлено, что атропин при применении в терапевтической дозе (0,4 мг/кг – соответствует 2 мг/чел), а также в дозе, пятикратно ее превышающей, не предупреждает развития нарушений нервно-мышечной проводимости в постинтоксикационном периоде после отравлений малатионом тяжелой степени. Достоверные отклонения параметров непрямого ЭНМГ у отравленных животных на фоне терапии атропином проявляются уменьшением площади и амплитуды М-ответа, начиная с 7-х сут после интоксикации. Нарастание изменений ЭНМГ-картины к 21-м сут от начала эксперимента свидетельствуют о подкреплении нейромышечной дисфункции другими механизмами. Полученные данные позволяют предположить нехолинергическую природу отдаленных нейропатий.

Эффективность применения комбинации средств, рекомендованных для назначения пораженным ФОС, подтверждает необходимость использования дипироксима в комбинации с атропином. Однако отсутствие защитного действия комбинации атропина и дипироксима от дозы и кратности их применения подвергает сомнению целесообразность соблюдения режимов дозирования антихолинергических средств для терапии отравлений

Таблица 5

Влияние различных схем терапии острого отравления крыс малатионом в дозе 1 ЛД₅₀ через 21 сут на развитие тремора, вызванного подкожным введением ареколина в дозе 25 мг/кг М±m (n=30)

Показатель	Интактные крысы	Физ. раствор	Атропин 0,5 мг/ кг+дипиросим 13 мг/кг однократно	Атропин 2 мг/ кг+дипиросим 26 мг/ кг однократно	Атропин 2 мг/ кг+дипиросим 26 мг/кг в течение 3 сут
Мелкоамплитудный тремор, мин	57,5±10,31	65,2±4,45	58,9±6,32	55,2±9,87	46,3±6,38*
Среднеамплитудный тремор, мин	87,5±14,22	103,4±8,74	98,4±10,65	92,3±8,79	74,2±8,91*
Генерализованный тремор, мин	128,8±23,31	138,3±14,85	126,1±18,72	119,4±21,34	104,7±8,66
Судороги, мин	1890±143,87	2060±254,2	1650±176,3	1790±197,3	1560±129,4
Тяжесть состояния, балл	2±0	2±0	2±0	2±0	2±0

Примечание: * — отличия по отношению к крысам, получавшим физ. раствор, p<0,05; в скобках указано количество животных с признаком отравления.

малатионом в условиях внутрижелудочного поступления яда. Доказано, что однократное применение комбинации атропина 2 мг/кг и дипиросима 13–26 мг/кг уменьшает выраженность нарушений нервно-мышечной проводимости седалищного нерва, в то время как курсовое назначение этих препаратов сопряжено с увеличением амплитуды и площади М-ответа ЭНМГ. Полученные результаты позволяют предположить развитие сенсibilизации холинорецепторов к ацетилхолину у животных (группа с трехкратным лечением) через 21 сут после отравления малатионом в дозе 1 ЛД₅₀.

Литература

1. Бидерман, Ф.М. Интенсивная терапия при острых тяжелых отравлениях карбофосом на догоспитальном этапе: дисс. ... д-ра мед. наук / Ф.М. Бидерман, СПб, ЛГИУВ им. С.М. Кирова. – 286 с.
2. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: учеб. пособие/ А.Г. Акимов [и др.]. – СПб: ФОЛИАНТ, 2006. – 384 с.
3. Николаев С.Г. Практикум поклинической электромиографии / С.Г. Николаев. – Иваново, 2003. – 49 с.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

5. Юдин, М.А. Исследование кинетики оксим-индуцированной реактивации холинэстеразы, ингибированной малатионом / М.А. Юдин, Д.В. Лантухов, Н.Г. Венгерович // Эксп. и клин. фармакол. – 2013. – Т. 76, № 1. – С. 21–24.
6. Carrington, C.D. Prophylaxis and the mechanism for the initiation of OPIDP / C.D. Carrington // Arch. toxicol. – 1989. – Vol. 63. – P. 165–172.
7. Ellman, G.L. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity / G.L. Ellman [et al.] // Biochem. pharmacol. – 1961. – №. 7 – P. 88–95.
8. Jokanovic, M. Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides / M. Jokanovic // Toxicol. lett. – 2009. – Vol. 190, № 2. – P. 14–121.
9. Khan, S. Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: a study of butyrylcholinesterase. / S. Khan [et al.] // Hum. exp. toxicol. – 2001. – Vol. 20, № 4. – P. 169–174.
10. Luo, C. Mechanism for potent reactivation ability of H oximes analyzed by reactivation kinetic studies with cholinesterases from different species / C. Luo [et al.] // Chem. biol. interact. – 2010. – Vol. 187, № 1–3. – P. 185–190.
11. Rahimi, R. Increased morbidity and mortality in acute human organophosphate-poisoned patients treated by oximes: a meta-analysis of clinical trials / R. Rahimi [et al.] // Hum. exp. toxicol. – 2006. – Vol. 25, №3. – P. 157–162.

V.N. Bykov, A.M. Sarana, A.M. Kolesnikov, T.V. Scherbakov, V.N. Tsygan, M.A. Yudin, A.S. Nikiforov

Study of influence of emergent treatment means on late neuropathy formation after malation poisoning

Abstract. The efficiency of various emergent treatment regimen with a use of atropine and dipiroxim was tested on malation mice poisoning (1 LD₅₀). It was brought out that atropine doesn't reduce the intoxication level after gastric poisoning. Being administrated at doses of 0,4 mg/kg and 2 mg/kg the drug doesn't prevent from a formation of neuromuscular conductivity abnormalities. An obvious reduction of M-response area and amplitude during electroneuromyography is observed after 7 days after malation introduction and increase up to 21 day after poisoning.

The necessity of dipiroxim and atropine usage in case of severe malation poisoning treatment was proved. At the same time, the absence of a shielding effect dependence from a dose and introduction multiplicity argues the reasonability of their administration in case of intragastric poisoning. The use of atropine (2 mg/kg) and dipiroxim (13–26 mg/kg) reduces the evidence of electroneuromyography abnormalities while the administration of course treatment of these drugs goes with a growth of M-response area and amplitude. On the background of the treatment with a use of this combination the increase of M-response reactivation is observed in arecoline tremor method.

Key words: malation, atropine, dipiroxim, efficiency, neuromuscular conductivity.

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