

Т.Н. Саватеева-Любимова, К.В. Сивак,  
К.И. Стосман, М.М. Любишин

## Коррекция синдрома эндотоксикоза, вызванного острым отравлением уксусной кислотой в эксперименте, унифузолом

Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

**Резюме.** В экспериментах на крысах-самцах линии Вистар изучена эффективность унифузола в условиях острого отравления уксусной кислотой в дозе 0,25 мл/100 г массы тела в виде 30% раствора внутривенно. Для изучения зависимости «доза-эффект» унифузол вводили в объемах от 10 до 84 мл/кг внутривенно. Установлено, что унифузол обладает дозозависимым комплексным детоксицирующим действием в интервале доз от 10 мл/кг до 42 мл/кг при курсовом (в течение пяти дней) введении. Обеспечивает быстрое и полное восстановление рН крови (21–42 мл/кг) и снижает уровень продуктов деградации фибрина (42 мл/кг). Позитивно влияет на выраженность эндотоксикоза, нормализуя повышенное содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (интактные животные –  $6,3 \pm 0,3$  у.е.; позитивный контроль –  $11,4 \pm 1,5$  у.е.; унифузол, 21 мл/кг –  $8,4 \pm 1,3$  у.е.; унифузол 42 мл/кг –  $7 \pm 1,4$  у.е.) и уровень бактериального эндотоксина (42 мл/кг). Оказывает дозозависимое позитивное влияние на гиперпродукцию окислительных радикалов, что характеризуется снижением повышенного содержания кетодиенсопряженных триенов (10–42 мл/кг). Обладает гепато- и нефропротекторным действием, характеризующимся нормализацией уровня билирубин-, креатинин- и ферментемии (10–42 мл/кг). Унифузол проявляет выраженный дозозависимый протективный эффект в отношении системной воспалительной реакции, о чем свидетельствует снижение уровня таких маркеров воспаления, как фактор некроза опухоли-альфа, трансформирующий ростовой фактор-бета 1 и ядерный транскрипционный фактор (21–84 мл/кг). Выявлено, что в основе детоксицирующего действия унифузола лежат как свойства полиионного инфузионного раствора, так и обменкорректирующие свойства, обусловленные наличием в составе препарата янтарной кислоты и L-аргинина. Введение унифузола в дозе 84 мл/кг обуславливает развитие негативного эффекта вследствие перегрузки объемом циркулирующей крови.

**Ключевые слова:** унифузол, острое отравление, уксусная кислота, крысы, ацидоз, эндотоксемия, воспаление, нефро- и гепатопротективный эффект, детоксикация.

**Введение.** Острые отравления химической этиологии являются одним из важных факторов, определяющих заболеваемость, короткую продолжительность здоровой жизни и преждевременную смертность населения России. При этом связанные с острой химической травмой последствия обусловлены не только токсикогенным действием ксенобиотика, но и защитными реакциями организма, часто переходящими в патогенные и нередко играющими гораздо большую роль, чем специфический фактор. Так, развивающийся вследствие острого экзогенного отравления синдром эндотоксикоза считается одной из основных причин возникновения полиорганной недостаточности, задержки реабилитации больных и высокой летальности [4, 5, 8]. Одним из химических веществ, вызывающих развитие выраженного эндотоксикоза и значимых изменений системы гомеостаза, в частности метаболического ацидоза с повышением анионной разницы вследствие острого экзогенного отравления, является уксусная кислота. У пострадавших, наряду с нарушением работы печени и почек, регистрируют возрастание уровня свободного гемоглобина, «средних молекул» и других показателей

эндотоксикоза как последствий химического ожога слизистой оболочки большинства отделов желудочно-кишечного тракта и интенсификации гемолиза, выраженные нарушения в гуморальном звене иммунитета, гемореологические нарушения и дисбаланс в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты [4, 5].

Вышеизложенное определяет необходимость применения в составе интенсивной терапии отравлений уксусной кислотой инфузионных растворов, не только способствующих волемому-, гемореокоррекции, инфузионной регидратации, нормализации электролитного баланса и кислотно-основного равновесия (КОС), но и обладающих прямым воздействием на тканевой метаболизм, обеспечивая предшественниками макроэргических соединений нуждающиеся в этом клетки органов-мишеней. В эксперименте и в клинической практике интенсивной терапии критических состояний различного химического генеза доказана эффективность инфузионных растворов, содержащих субстратные антигипоксанты – фумарат (мафусол, полиоксифумарин, конфумин) и сукцинаты (реамберин, ремаксол) [3, 6, 9, 11–13].

**Цель исследования.** Оценить детоксикационные свойства унифузола на крысах в условиях острого отравления уксусной кислотой по показателям маркеров эндотоксемии, параметров гемокоагуляции и процесса воспаления.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служил унифузол, раствор для инфузий, разработанный в Научно-технологической фармацевтической фирме «Полисан» (Санкт-Петербург), в состав которого входят янтарная кислота и аргинин, натрия, калия и магния хлорид и натрия гидроксид. Экспериментальные исследования выполнены на 72 белых беспородных крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, полученных из Федерального государственного бюджетного учреждения питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария по 6 особей в одной клетке при свободном доступе к воде и корму. Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с Приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» [10]. Животные были разделены на 6 групп ( $n=12$ ), из которых 4 группы являлись опытными. Интоксикацию вызывали путем однократного внутривенного введения с помощью атравматического металлического зонда 0,25 мл/100 г 30% раствора уксусной кислоты, что в пересчете на чистое вещество составляет менее LD<sub>25</sub> для крыс, вызывая отравление средней степени тяжести [14]. В условиях данной модели химический ожог развивается в желудке (минутная пищевод) и проксимальном отделе кишечника. Внутривенное введение унифузола начинали спустя 2 ч после затравки животных и продолжали в течение 5 дней последовательно, ежедневно. Для предотвращения перегрузки объемом унифузол вводили дробно в 3 приема с интервалом в 2 ч. Для изучения зависимости «доза–эффект» унифузол вводили в объемах от 10 до 84 мл/кг. Контрольной группе вводили токсикант и физиологический раствор в объеме 4,2 мл/кг (позитивный контроль). Интактные животные составляли негативный контроль. Эффективность терапии оценивали по окончании введения унифузола по уровню следующих маркеров: рН крови, вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ), бактериальные эндотоксины (БЭ), параметры гемокоагуляции (протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), продукты деградации фибрина (ПДФ), гемоглобин, билирубин, мочевины, креатинин; продукты ПОЛ – диеновые конъюгаты (ДК), кетодиеносопряженные триены (КДСТ) и основания Шиффа (ОШ); аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), трансформирующий росто-вой фактор-бета 1 (TGF- $\beta$ 1), ядерный транскрипционный фактор (NF $\kappa$ B).

Уровень ВНиСММ определяли по методике Ма-лаховой [7] с пошаговой регистрацией абсорбции ТХУ-супернатанта в УФ-области спектра на спектрофотометрической системе «Synergy 2 Multi-Mode Microplate Reader» фирмы «BioTek Instruments, Inc.» (Соединенные Штаты Америки – США). Определение уровня бактериального эндотоксина проводили согласно инструкции, прилагаемой к набору «LAL chromogenic endpoint assay» фирмы «Hyculot biotech, Inc.» (США). Количественное определение видоспецифичных для крыс TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ 1 в исследуемых образцах сыворотки проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «Cusabio» (Китай), NF $\kappa$ B – с использованием набора фирмы «Uscn» (США-Китай), в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к наборам. Вышеописанные реакции проводили с использованием вошера «ELx50 microplate strip washer» (США) и регистрировали при 450 нм на спектрофотометрической системе «Synergy 2 Multi-Mode Microplate Reader» фирмы «BioTek Instruments, Inc.» (США). Показатели гемостаза (ПТВ, АЧТВ, ТВ и ПДФ) определяли на лазерном нефелометрическом гемокоагулометре «Coag4D» фирмы «Diagon» (Венгрия). Использовали готовые наборы реактивов «Instrumentation Laboratory S.P.A.» (Италия) для определения показателей гемостаза. Контроль качества исследований проводили по стандартам крови фирм «DiaLab» (Германия), «Randox» (Великобритания), «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия).

Для выполнения статистической обработки данные из первичной документации переносили в программу MSEXCEL 2010 с целью накопления и подготовки для анализа. Обработка данных выполнена с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0» фирмы «StatSoft» (США). Данные рассчитывали в виде среднего ( $M$ ) и ошибки среднего ( $\pm m$ ), стандартного отклонения, 25 и 75% квартилей. Характер распределения вариант в выборочных совокупностях оценивали при помощи критериев Хи-квадрат, Шапиро – Уилка и Лиллиефорса. Отличия между выборками оценивали с помощью непараметрических статистик Краскела – Уоллиса, а точный уровень значимости различий – с помощью U-критерия Манна – Уитни и считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Гибель части опытных животных наблюдалась в течение 48 ч после острого отравления уксусной кислотой. В группе позитивного контроля и опытной группе, получавшей препарат в объеме 10 мл/кг, погибло по 5 животных из 12; в группах, получавших препарат в объемах 21 и 84 мл/кг, – 3 из 12; в группе, получавшей препарат в объеме 42 мл/кг, – 2 из 12. Таким образом, к моменту регистрации изучаемых показателей группа негативного контроля состояла из 12 животных; группа позитивного контроля и группа, получавшая препарат в объеме 10 мл/кг, – из 7 животных; группы, получавшие препарат в объемах 21 и 84 мл/кг, – из 9 животных и

группа, получавшая препарат в объеме 42 мл/кг, – из 10 животных.

Установлено, что унифузол оказал дозозависимое протективное действие в отношении большей части изученных показателей, характеризующих выраженность патологического процесса у выживших животных. Так, применение унифузола способствовало нормализации показателей метаболического ацидоза (рН) и ПОЛ (уровень КДСТ) и показателей эндотоксемии (ВНиСММ и уровень БЭ), таблица 1. Кроме того, эффективность унифузола была выявлена в отношении системы фибринолиза и характеризовалась снижением уровня продуктов деградации фибрина (в дозе 42 мл/кг), таблица 2.

Выявлено, что унифузол проявил гепатопротекторное и нефропротекторное действие, что характеризовалось нормализацией уровня билирубина и активности аланинаминотрансферазы, уровней креатинина и мочевины в крови животных, перенесших острую интоксикацию (таблица 3).

Органотропное действие препарата проявилось и в его позитивном влиянии на активность лактадегидрогеназы – неспецифического маркера поражения миокарда, печени и почек (см. табл. 3). Выявлена терапевтическая активность унифузола и в отношении системной воспалительной реакции (таблица 4). У животных, получавших препарат, наблюдалась нормализация уровня уровня TNF- $\alpha$ , ядерного фактора NF $\kappa$ B, а также снижение экспрессии TGF- $\beta$ 1 практически до значений интактных животных.

Таким образом, унифузол проявил детоксикационные свойства, носящие характер комплексного

воздействия на различные звенья, развившегося вследствие острого отравления уксусной кислотой, патологического синдрома сочетанного метаболического ацидоза и эндогенной интоксикации. Препарат способствовал снижению степени эндотоксемии и активации свободно-радикальных процессов, а также нормализации продуктов фибринолиза, являющихся непременным следствием острой интоксикации прижигающими жидкостями [5].

Большое значение в развитии последствий острого химического поражения имеет и выраженность воспалительного процесса, обусловленного воздействием ряда цитотоксических веществ, в том числе свободных окислительных радикалов, реактивных азотистых соединений, медиаторов воспаления [2]. Унифузол способствовал угнетению воспалительного процесса, снижая экспрессию провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , ведущего цитокина репарации TGF- $\beta$ 1, влияющего на противоинфекционный Т-клеточный иммунный ответ, и ядерного транскрипционного фактора NF $\kappa$ B, являющегося одним из первых сигнализаторов при повреждении ткани и активирующего гены ряда провоспалительных медиаторов [15, 16].

Установлены дозозависимые позитивные эффекты терапии унифузолом: с увеличением дозы органотекторные, антиоксидантные, а также противовоспалительные эффекты усиливаются. Однако при повышении дозы до 84 мл/кг у экспериментальных животных отмечается развитие негативного эффекта – снижение функции почек вследствие перегрузки объемом циркулирующей крови и развития гиперво-

Таблица 1

**Влияние унифузола на показатели ацидоза, эндотоксикоза и ПОЛ у крыс с острым отравлением уксусной кислотой**

Группа	рН	ВНиСММ, у.е.	БЭ, Ед/мл	ДК, у.е/мл	КДСТ, у.е/мл	ОШ, у.е/мл
Негативный контроль	7,4 $\pm$ 0,1	6,3 $\pm$ 0,3	0,31 $\pm$ 0,04	0,6 $\pm$ 0,1	5,0 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,1
Позитивный контроль	6,9 $\pm$ 0,1*	11,4 $\pm$ 1,5*	1,31 $\pm$ 0,15*	1,2 $\pm$ 0,2	8,8 $\pm$ 0,8*	1,8 $\pm$ 0,2
Унифузол, 10 мл/кг	7,1 $\pm$ 0,1*	9,3 $\pm$ 1,9	0,83 $\pm$ 0,18*^	0,5 $\pm$ 0,1	5,8 $\pm$ 0,5^	1,6 $\pm$ 0,1
Унифузол, 21 мл/кг	7,2 $\pm$ 0,1^	8,4 $\pm$ 1,3	0,67 $\pm$ 0,20*	0,6 $\pm$ 0,1	5,8 $\pm$ 0,3^	1,8 $\pm$ 0,2
Унифузол, 42 мл/кг	7,4 $\pm$ 0,1^	7,0 $\pm$ 1,4^	0,39 $\pm$ 0,10^	0,6 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,6^	1,5 $\pm$ 0,1
Унифузол, 84 мл/кг	7,3 $\pm$ 0,1^	7,3 $\pm$ 0,9^	0,32 $\pm$ 0,11^	0,5 $\pm$ 0,1	7,0 $\pm$ 1,4	1,8 $\pm$ 0,1

**Примечание:** \* – различие с группой негативного контроля по U-критерию Манна – Уитни; ^ – с группой позитивного контроля по U-критерию Манна – Уитни.

Таблица 2

**Влияние унифузола на показатели гемостаза у крыс с острым отравлением уксусной кислотой**

Группа	ПТВ, с	АЧТВ, с	ТВ, с	ПДФ, г/л
Негативный контроль	41,9 $\pm$ 1,7	47,8 $\pm$ 1,1	35,7 $\pm$ 0,7	1,46 $\pm$ 0,02
Позитивный контроль	32,1 $\pm$ 1,1*	49,5 $\pm$ 0,9	33,5 $\pm$ 1,1	1,67 $\pm$ 0,04*
Унифузол, 10 мл/кг	32,1 $\pm$ 1,8*	47,7 $\pm$ 0,9	33,0 $\pm$ 1,0	1,60 $\pm$ 0,02*
Унифузол, 21 мл/кг	34,2 $\pm$ 0,9*	48,2 $\pm$ 0,9	34,1 $\pm$ 2,0	1,56 $\pm$ 0,04
Унифузол, 42 мл/кг	32,1 $\pm$ 0,9*	49,3 $\pm$ 0,9	34,6 $\pm$ 0,9	1,50 $\pm$ 0,03^
Унифузол, 84 мл/кг	32,6 $\pm$ 0,6*	47,3 $\pm$ 1,0	33,2 $\pm$ 0,5*	1,58 $\pm$ 0,01*

**Примечание:** \* – различие с группой негативного контроля по U-критерию Манна – Уитни; ^ – с группой позитивного контроля по U-критерию Манна – Уитни.

Таблица 3

**Влияние унифузола на показатели поражения печени и почек у крыс с острым отравлением уксусной кислотой**

Группа	Билирубин общий, мкмоль/л	АлАТ, МЕ/л	АсАТ, МЕ/л	ЛДГ, МЕ/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л
Негативный контроль	14,0±0,8	24,5±5,3	126,7±7,9	1355±160	41,4±3,5	3,2±0,1
Позитивный контроль	31,1±5,2*	64,9±7,9*	120,4±6,6	1748±75*	82,3±12,5*	7,8±0,9*
Унифузол, 10 мл/кг	13,5±0,7^	48,6±9,0*^	113,3±4,3	1408±101^	51,0±4,7^	3,0±0,8^
Унифузол, 21 мл/кг	13,1±2,0^	44,3±2,5*^	117,0±6,4	1167±132^	47,1±5,4^	2,5±0,2^
Унифузол, 42 мл/кг	13,4±1,9^	27,4±2,0^	132,1±4,7	1246±132^	38,1±2,3^	2,9±0,5^
Унифузол, 84 мл/кг	14,3±2,3^	30,1±4,4^	134,4±6,6	1283±136^	75,9±7,5*	6,7±1,7

**Примечание:** \* – различие с группой негативного контроля по U-критерию Манна – Уитни; ^ – с группой позитивного контроля по U-критерию Манна – Уитни.

Таблица 4

**Влияние унифузола на уровень маркеров воспаления у крыс с острым отравлением уксусной кислотой**

Группа	TNF-α, пг/мл	TGF-β1, пг/мл	NF-κB, пг/мл
Негативный контроль	21,35±4,22	98,79±5,20	0,13±0,02
Позитивный контроль	162,32±12,12*	170,67±4,55*	0,28±0,03*
Унифузол, 10 мл/кг	105,05±9,10*^	154,49±3,68*^	0,15±0,03^
Унифузол, 21 мл/кг	82,34±6,53*^	147,71±3,90*^	0,15±0,02^
Унифузол, 42 мл/кг	25,30±4,70^	124,49±8,77*^	0,13±0,01^
Унифузол, 84 мл/кг	22,96±3,82^	121,27±7,80*^	0,14±0,02^

**Примечание:** \* – различие с группой негативного контроля по U-критерию Манна – Уитни; ^ – с группой позитивного контроля по U-критерию Манна – Уитни.

лемии на фоне не полностью скорректированной кислородтранспортной функции крови (гемолитической анемии).

Выявленные в условиях данной экспериментальной модели детоксицирующие свойства унифузола обусловлены не только свойствами полиионного инфузионного раствора, но и прямым действием на клеточный метаболизм за счет входящих в состав препарата активных веществ: субстратного антигипоксанта – янтарной кислоты и L-аргинина, являющегося субстратом для синтеза оксида азота, играющего роль универсального регулятора иммунных, окислительно-восстановительных процессов и процессов воспаления [1].

**Выводы**

1. Унифузол обладает комплексным детоксицирующим действием в условиях острой интоксикации уксусной кислотой.

2. В основе детоксицирующего действия унифузола лежат как свойства полиионного инфузионного раствора, так и обменкорректирующие свойства, обусловленные наличием в составе препарата янтарной кислоты и L-аргинина.

**Литература**

1. Голиков, П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. – М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – 180 с.  
 2. Козлов, В.К. Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К.Козлов. – Киев: АННА-Т, 2007. – 296 с.

3. Ливанов, Г.А. Коррекция гипоксии тканей реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами / Г.А.Ливанов [и др.] // Клин. мед. – 2010. – № 5. – С. 55–58.  
 4. Лужников, Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова. – М.: МИА, 2008. – 576 с.  
 5. Лужников, Е.А. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, А.М. Марупов. – М.: Изд-во БИНОМ, 2008. – 200 с.  
 6. Любишин, М.М. Ремаксол в фармакологической коррекции отдаленных нарушений, вызванных острым отравлением этиленгликолем / М.М. Любишин, К.В. Сивак, Т.Н. Саватеева-Любимова // Экспер. и клин. фарм. – 2011. – Т. 74, № 9. – С. 28–31.  
 7. Малахова, М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации / М.Я.Малахова // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 1. – С. 61–63.  
 8. Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.  
 9. Михеев, Е.Ю. Эффективность реамбериона у больных с отравлением уксусной кислотой / Е.Ю. Михеев [и др.] // Клин. мед. – 2011. – № 5. – С. 54–56.  
 10. Приказ Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». – М., 1977. – 17 с.  
 11. Селиванов, Е.А. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи / Е.А.Селиванов [и др.] // Мед. экстрем. ситуаций. – 2012.– № 1 (39). – С. 85–94.  
 12. Сивак, К.В. Проблемы диагностики и инфузионной терапии отравлений ядовитыми грибами / К.В. Сивак [и др.] // Вестник УрГМА. – 2009.– № 18. – С. 82–86.  
 13. Сивак, К.В. Детоксикационные свойства ремаксолола при полиорганной недостаточности на фоне тяжелого отравления

- этанолом / К.В. Сивак [и др.] // Экспер. и клин. фарм. – 2010. – Т. 73, № 12. – С. 39–43.
14. Шашкова, О.Н. Роль стресса в патогенезе отравлений уксусной кислотой и коррекция возникающих альтернативных изменений (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / О.Н. Шашкова. – Иркутск: НЦ проблем семьи и репродукции человека СО РАМН, 2009. – 46 с.
15. Belkaid, Y. Natural regulatory T cells in infectious disease / Y. Belkaid, B.T. Rouse // Nature immunol. – 2005. – Vol. 6. – P. 353–360.
16. Blobel, G.C. Role of transforming growth factor-beta in human disease / G.C. Blobel, W.P. Schiemann, H.F.R. Lodish // N. Engl. j. med. – 2000. – Vol. 342, № 18. – P. 1350–1358.

---

T.N. Savateeva-Lyubimova, K.V. Sivak, K.I. Stosman, M.M. Lyubishin

### **Unifuzol correction of endotoxemia syndrome caused by acute poisoning with acetic acid during experiment**

**Abstract.** The study assessed unifuzol efficacy in Wistar male rats with acute acetic acid intoxication. The acid was administered as 0,25 mL/100 g of body weight in a 30% solution, intragastrically. The dose-dependent efficacy was studied using 10 to 84 mL/kg of body weight of unifuzol intravenously. The dose-dependent effect was confirmed for 10 to 42 mL/kg volumes of unifuzol. Five-day course of unifuzol resulted in complex detoxifying effect, including blood pH restore (21–42 mL/kg), decrease of fibrin degradation products level (42 mL/kg). Unifuzol improves endotoxemia and corrects elevated levels of low- and medium-weight molecules (untreated animals –  $6,3 \pm 0,3$  units; positive control –  $11,4 \pm 1,5$  units; unifuzol, 21 mL/kg –  $8,4 \pm 1,3$  units; unifuzol, 42 mL/kg –  $7 \pm 1,4$  units) and bacterial endotoxin (42 mL/kg). Unifuzol restricts production of hyperactive oxygen species in a dose-dependent manner, including decrease of ketodien conjugated trienes (10 mL/kg). Unifuzol has hepato- and nephro-protecting properties, including improving of bilirubin, creatinine and liver enzymes levels (10–42 mL/kg). Unifuzol diminishes systemic inflammation in a dose-dependent manner, including decreasing the level of tumor necrosis factor  $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\beta$  and nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (21–84 mL/kg). Poly-ionic solution for infusion properties and metabolic activity of L-arginin and succinic acid of unifuzol are the key element of its mechanism of action. Unifuzol at 84 mL/kg causes adverse events by excessing physiological blood volumes.

**Key words:** unifuzol, acute intoxication, acetic acid, rats, acidosis, endotoxemia, inflammation, hepato- and nephron-protecting properties, detoxication.

Контактный телефон: +7 921 908-42-71 e-mail: drugs\_safety@mail.ru