усиления. При расчете силы интраокулярной оптики на авитреальных глазах необходимо вносить поправку, нивелирующую сдвиг послеоперационной клинической рефракции глаза в сторону миопии.

Усиление клинической рефракции глаза после операции удаления катаракты с имплантацией интраокулярной линзы в условиях авитрии обусловлено особенностями анатомии авитреального глаза, и не зависит от метода экстракции катаракты и времени проведения экстракции катаракты: одновременно с эндовитреальным вмешательством или после него через 12-18 месяцев.

1. Исаева И.Ш. Хирургия осложненной катаракты с имплантацией ИОЛ после эндовитреальных операций при тампонаде витреальной полости силиконовым маслом: Автореф. ...канд. мед. наук.- Москва.- 2006.
2. Копеева В.Г., Копеев С.Ю., Гинойн А.А., Алборова В.У. Использование лазерной энергии в хирургии катаракты // Вестник РАЕН.- 2012.-№1.- том 12.- С.77-80.
3. Пантелеев Е.Н., Бессарабов А.Н., Малышев В.В. Миопический сдвиг клинической рефракции после факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ в случае авитрии. Офтальмология. 2013;10(2):35-37. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-2-35-37>
4. Якушев П.В. Клинико-функциональное обоснование тактики хирургического лечения при сочетании отслойки сетчатки с помутнением хрусталика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Москва.-2008..
5. Biro Z., Kovaks B. Results of cataract surgery in oreviously vitrectomized eyes // J. Cataract Refract. Surg.- 2002.- No.28.- P. 1003-1006.
6. Ahfat F.G., Yuen C., Graenewald C.P. // Phacoemulsification and intraocular lens implantation following pars plana vitrectomy: a prospective study // Eye.- 2003.- Vol.17.- P.16-20.
7. Cole CJ., Charteris DG. Cataract extraction after retinal detachment repair by vitrectomy: visual outcome and complications // Eye.- 2009.- 23; 1377-1381.
8. Dada T., MD., Mandae S., et al. Microincision cataract surgery in a vitrectomized eye // J.Cataract Refract. Surg.- 2007.- Vol.33.- P.577-559.
9. Nishigaki S., Kida Y, Uchida H, et al. Refractive changes after triple pro-cedure for diabetic macular edema // Jpn J Clin Ophthalmol. - 1998; 52:1135-1137.
10. Shioya M, Ogino N, Shinjo U. Change in postoperative refractive error when vitrectomy is added to intraocular lens implantation // J Cataract Refract Surg.- 1997; 23:1217-1220.
11. Sneed S., Parrish RK II., Mandelbaum S., O'Grady G. Technical problems of extracapsular cataract extractions after vitrectomy // Arch Ophthalmol.- 1986; 104: 1126-1127.
12. Suzuki Y, Sakuraba T, Mizutani H, et al. Postoperative refractive error after simultaneous vitrectomy and cataract surgery// Ophthalmic Surg Lasers.- 2000; 31:271-275.

**Вершинина Г.В.¹, Гладких В.Д.¹, Баландин Н.В.¹, Мелихова М.В.², Лапина Н.В.²
К вопросу разработки комбинированного антидота монооксида углерода и
цианидов на основе дигидрата диацетата кобальтового (II) комплекса Na-
меркаптоацетил-L-аргинина**

¹ФГУП НПП «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства
(Россия, Химки)

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства»
(Россия, Санкт-Петербург)

doi: 10.18411/sr-10-02-2021-03

idsp: sciencerrussia-10-02-2021-03

Аннотация

В настоящем сообщении обсуждаются полученные экспериментальные данные экспресс-оценки фармакологической активности разрабатываемой пероральной лекарственной формы профилактического антидота монооксида углерода и цианидов. Показана принципиальная возможность создания малотоксичного антидота на основе дигидрата диацетата кобальтового (II) комплекса Na-меркаптоацетил-L-аргинина,

предотвращающего летальность на экспериментальной модели сочетанного воздействия монооксида углерода и цианидов.

Ключевые слова: антидот, монооксид углерода, цианиды, острое отравление, экспериментальная модель.

Введение.

Среди токсичных продуктов горения наибольшую опасность представляют монооксид углерода (СО) и цианиды (CN⁻), ингаляционное поражение которыми сопровождается развитием гипоксии при отсутствии характерного специфического (морфологического) субстрата отравления [1]. Тактика лечения и профилактики ингаляционных поражений токсичными продуктами горения основывается на прерывании патологического процесса, обусловленного токсичностью, прежде всего СО и цианидов [2]. Оптимизация лечебно-профилактических мероприятий при пожарах возможна на основе применения комбинированного антидота СО и цианидов [3]. Ранее нами экспериментально показана принципиальная возможность создания комбинированного антидота СО и цианидов на основе металлокомплексных соединений с псевдопептидными лигандами [4]. В настоящем сообщении обсуждаются результаты экспресс-оценки фармакологической активности пероральной лекарственной формы потенциального антидота на основе дигидрата диацетата кобальтового (II) комплекса N α -меркаптоацетил-L-аргинина.

Материалы и методы исследований.

При выполнении исследования использовались образцы, разработанные ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России в качестве потенциальной готовой лекарственной формы антидота СО и цианидов (таблетки 300 мг, серия 010819Э), содержащие дигидрат диацетата кобальтового (II) комплекса N α -меркаптоацетил-L-аргинина. Эксперименты выполнены на белых беспородных половозрелых крысах, полученных из питомника РАМН «Рапполово» (Ленинградская область). Исследование острой токсичности проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [5]. При этом использовали внутрижелудочный путь введения (растворенный в дистиллированной воде тестируемый препарат вводили посредством атравматичного металлического зонда). Фармакологическую активность препарата оценивали на экспериментальной модели сочетанного воздействия СО (динамическая затравка в ингаляционной камере с принудительным газообменом) и цианидов (внутримышечное введение цианистого калия за 1-2 минуты до помещения крыс в ингаляционную камеру) по критериям выживаемости (в %) при воздействии токсикантов в дозах от LD₁₆, LD₅₀ до LD₉₉ (при этом для каждого фиксированного уровня СО рассчитывалась LD₅₀ относительно цианистого калия, и наоборот), времени гибели, динамике симптомов интоксикации. Особенности фармакокинетики образцов лекформы потенциального антидота исследовали с использованием разработанной методики измерения массовой концентрации кобальта в крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермическим способом атомизации. Расчет показателей фармакокинетики проводили по данным определения содержания кобальта в крови животных после внутрижелудочного введения препарата крысам в дозе 600 мг/кг.

Результаты и обсуждение.

Результаты токсикометрии (LD_{50,самки} = 2491,1 мг/кг; LD_{50,самцы} = 2609,14 мг/кг) позволяют отнести исследуемый препарат к умеренно токсичным химическим веществам III-его класса токсичности по ГОСТ 12.1.007-76. Местнораздражающего эффекта в зоне контакта не выявлено. Результаты исследования особенностей фармакокинетики свидетельствуют о высокой биодоступности препарата (рис. 1). Высокие концентрации кобальта в крови крыс отмечаются через 15 мин после

введения, максимум концентрации - через 1 час. Препарат характеризуется медленным выведением из организма: время полувыведения - 28,4 ч, значения клиренса - 4,2 мл/кг*ч.

Усредненная динамика концентрации кобальта в крови крыс после введения препарата в дозе 600 мг/кг

На основании полученных параметров фармакокинетики препарата выбран временной интервал его введения (за 30 - 60 мин до затравки) для оценки антидотной активности. На фоне профилактического применения потенциального антидота клинические проявления интоксикации были менее выражены по сравнению с контролем. Клиническая картина характеризовалась отсутствием судорог у части животных (до 80%) и быстрой нормализацией дыхания. Спустя 10 - 15 минут после окончания затравки выжившие животные начинали передвигаться; через несколько часов – из характерной симптоматики отмечалась лишь незначительная одышка.

Анализ показателей смертности животных при сочетанном воздействии различных токсодоз СО и цианистого калия на фоне профилактического введения антидота свидетельствует, что во всех экспериментальных группах (кроме группы, где антидот вводили в дозе 300 мг/кг за 60 мин) отмечается статистически значимое превосходство над группой контроля. Это положение иллюстрируется сравнительным анализом данных (табл. 1), где приведены так называемые «выигрыши» (когда полученные показатели смертности в группе антидота ниже, чем в контроле) следующей группы (конкурент) по отношению к предыдущей (опорной группе).

Таблица 1.

Сравнение экспериментальных групп по эффективности антидотной профилактики

Группа-конкурент	Опорная группа			
	Контроль	300 мг/кг за 30 мин	300 мг/кг за 60 мин	600 мг/кг за 30 мин
300 мг/кг за 30 мин	9/11 (3,3%)	—	—	—
300 мг/кг за 60 мин	6/8 (14%)	3/8* (36%)	—	—
600 мг/кг за 30 мин	12/14 (0,6%)	9/12 (7,3%)	4/8 (64%)	—
600 мг/кг за 60 мин	9/10 (1,1%)	6/10 (38%)	3/8*(36%)	1/10*(1,1%)

Графики дозозависимых изменений (рис. 2,3) величин медианно-смертельных доз и концентраций токсикантов свидетельствуют о синергизме токсического действия цианистого калия и СО при их сочетанном введении на уровне медианно-смертельных доз. Защитный эффект антидота при его введении за 30 мин до затравки в дозах 600 мг/кг выше, чем в дозе 300 мг/кг; введение антидота за 60 мин не увеличивает эффективность профилактики.

Зависимости медианно-смертельных концентраций CO от токсодозы цианистого калия, величин медианно-смертельных доз цианистого калия от концентрации CO в контроле и на фоне введенного препарата

Заключение. На примере кобальтового (II) комплекса с аргинином экспериментально показана принципиальная возможность создания лекарственной формы антидота для перорального введения за 30 - 60 минут до предполагаемого воздействия CO и цианидов.

1. Levin B. C., Rechani P. R., Gurman J. L., et al. Analysis of carboxyhemoglobin and cyanide in blood from victims of the Dupont Plaza Hotel fire in Puerto Rico// J. Forens. Sci. — 1990. — 35. — 151 – 68.
2. Антидотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций. Руководство /под ред. В.Д. Гладких, С.Х. Сарманаева, Ю.Н. Остапенко. М.: Комментарий, 2014. - 272 с.
3. Токсикология продуктов горения. Клинико-экспериментальные аспекты /под ред В.Д. Гладких, М.Б. Иванова. М.: Комментарий, 2020. - 224 с.
4. Давидович Ю.А., Вершинина Г.В., Гладких В.Д. и др. Экспериментальная оценка возможности создания профилактического антидота монооксида углерода и цианидов на основе металлокомплексных соединений с псевдопептидными лигандами. Биомед. Журн. Medline.ru. 2019; 20(8): 71 - 80.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ /под ред. Р.У. Хабриева, М., Медицина, 2005. - 832 с.

Вечеркина Ж.В., Шалимова Н.А., Чиркова Н.В., Попова Т.А.

Лечебно – профилактические мероприятия дисбиоза полости рта

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/sr-10-02-2021-04

idsp: sciencerussia-10-02-2021-04

Аннотация

Под влиянием разных этиологических факторов, в том числе стоматологических вмешательств и изготовления ортопедических конструкций зубных протезов, количественный и качественный состав микробиологический состав изменяется и приводит к развитию дисбиотических и воспалительных изменений полости рта, неблагоприятно влияющий на итог всех лечебных мероприятий и стоматологическое здоровье. Работа анализирует необходимость комплексного подхода к данной проблеме с назначением лечебно-профилактической жидкости, модифицированной ионами серебра, как во время стоматологического приема, так и после него с учетом микробиологического статуса [3,6].

Ключевые слова: стоматология, лечебно-профилактические мероприятия, комплексная стоматологическая жидкость, дисбиоз, кандидоз