

На правах рукописи



ОРБИДАНС

Анастасия Георгиевна

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ
ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ**

14.03.04 – токсикология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14 НОЯ 2013



005538245

Санкт-Петербург

2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Терёхин Георгий Анатольевич

Официальные оппоненты:

Гладких Вадим Дмитриевич доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Федерального государственного унитарного предприятия Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства России

Батоцыренов Баир Васильевич доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «3» декабря 2013 г. в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.030.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан «31» сентября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Луковникова Любовь Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В России более 60% всех смертельных отравлений приходится на отравления этиловым спиртом и его суррогатами (Бонитенко Ю.Ю. и др., 2005; Лужников Е.А., Суходолова Г.Н., 2008; Остапенко Ю.Н. и др., 2003, 2004, 2008). При этом 98% летальных исходов наступает на догоспитальном этапе. Среди злоупотребляющих алкоголем уровень летальности в 2 - 4 раза выше, чем среди больных в общей популяции (Остапенко Ю.Н., 2008; Breuer J.P., 2003; Rehm J., 2006). В России показатель смертности от отравления этиловым спиртом и его суррогатами является одним из самых высоких в мире: 29,6 % среди мужского населения и 17 % среди женщин (Морозов Ю.Е., 2004; Немцов А.В., 2007; Ливанов Г.А. и др., 2007; Шилов В.В. и др., 2012, 2013). 25% пациентов многопрофильного стационара могут быть отнесены к категории лиц, злоупотребляющих алкоголем (Огурцов П.П., Нужный В.П., 2001). Алкогольная интоксикация и сопутствующие постинтоксикационные состояния играют существенную роль в патогенезе соматических заболеваний и фактически являются причиной госпитализации 28,5% пациентов (Москвичев В.Г., Скворцова А.А., 2011, Огурцов П.П. и др., 1998). Почти каждый седьмой случай смерти в общесоматическом стационаре обусловлен последствиями систематического употребления алкоголя. Около 100 тысяч человек ежегодно умирают от болезней, связанных с чрезмерным употреблением алкоголя (Беленичев И.Ф., Соколик Е.П., 2011). Злоупотребление алкоголем является третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности в молодом возрасте, уступая лишь табакокурению и гипертонии (Комкова И.И., Жаркова М.С., Маевская М.В., 2011). Необходимость поиска и внедрения в практику новых фармакологических препаратов и методов экстренной детоксикации при злоупотреблении алкоголем является актуальной задачей, имеющей научное и практическое значение (Ливанов Г.А. и др. 2002; Бонитенко Е.Ю., Куценко С.А., 2004). Из методов эфферентной терапии, по критерию простоты применения и доступности, энтеросорбция остается самой перспективной. Энтеросорбенты используются в составе комплексной терапии различных патологических состояний, в том числе острых отравлений (Ливанов Г.А., 1991; Лужников Е.А. с соавт., 1993; Терёхин Г.А., Елькин А.И., Яворский А.Н., 1995; Глушков Р.К., 1998; Колбасов С.Е., 1998; Шилов В.В., 2004; Терехин Г.А., Зорин М.Г., Елизаров Д.П., 2005; Ефремов А.В., 2006; Маткевич В.А. и др., 2008), но практически не применяются для профилактики и лечения этанольных экзотоксикозов. Наличие в аптечной сети достаточно широкого спектра энтеросорбентов ставит вопрос о проблеме выбора наиболее эффективного препарата для применения с целью профилактики и лечения алкогольной интоксикации.

Цель исследования

Обосновать целесообразность и оценить эффективность применения энтеросорбентов при алкогольной интоксикации.

Задачи исследования

1. В эксперименте на модели острого отравления этанолом провести скрининговые исследования энтеросорбентов и оценить их эффективность.
2. В эксперименте на модели острого отравления метанолом провести скрининговые исследования энтеросорбентов и оценить их эффективность.
3. Оценить при острой алкогольной интоксикации влияние энтеросорбентов на токсикокинетику этанола и динамику восстановления физической выносливости животных.
4. Изучить влияние энтеросорбентов на показатели антиоксидантной защиты и активность лейцинаминопептидазы в плазме крови, содержание гликогена в печени и скелетных мышцах при остром отравлении этанолом.
5. Оценить влияние энтеросорбентов на эффективность комплексной терапии больных с алкогольной интоксикацией.

Научная новизна исследования

Впервые в эксперименте, на моделях острого отравления этанолом и метанолом, исследована антитоксическая активность наиболее распространенных энтеросорбентов и пищевых добавок с сорбционными свойствами. Составлена шкала эффективности сорбентов по отношению к одноатомным спиртам. Полисорб (кремния диоксид коллоидный) при остром отравлении этанолом имеет наиболее выраженный антитоксический эффект, сокращает период полувыведения этанола и способствует восстановлению физической выносливости животных. Исследовано влияние энтеросорбентов на пропульсивную функцию кишечника. Впервые при острой алкогольной интоксикации проведен сравнительный анализ влияния различных сорбентов на активность лейцинаминопептидазы, показатели антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления в эритроцитах и плазме крови. Показано, что включение полисорба в состав комплексной терапии повышает эффективность лечения больных с острой и хронической алкогольной интоксикацией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дана сравнительная качественная и количественная оценка антитоксической активности 8 наиболее распространенных в России энтеросорбентов и пищевых добавок с сорбционными свойствами при остром отравлении этанолом и 6 энтеросорбентов при остром отравлении метанолом. Обосновано применение энтеросорбентов с целью ускорения восстановления физической выносливости после злоупотребления алкоголем. Составлена шкала антитоксической активности энтеросорбентов, рекомендуемая к применению при выборе препарата. При отравлении этанолом эффективность сорбентов снижается от полисорба до сапропеля: полисорб, СУМС-1, активированный уголь, карбактин, литовит, сапропель. При отравлении метиловым спиртом эффективность сорбентов снижается от полисорба до карбактина: полисорб, полифепан, энтеродез, карбактин. Обосновано применение энтеросорбентов при остром отравлении метанолом в качестве средства оказания первой помощи. Обосновано применение полисорба в составе комплексной терапии в условиях клиники при острой и хронической алкогольной интоксикации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Экспериментально обосновано использование энтеросорбентов при острых отравлениях этанолом. Полисорб при остром отравлении этанолом имеет наиболее выраженный антитоксический эффект, сокращает период полувыведения этанола и восстанавливает физическую выносливость животных.
2. При остром отравлении этанолом полисорб и литовит нормализуют в плазме крови активность лейцинаминопептидазы и содержание церулоплазмينا, но не оказывают влияния на содержание гликогена в печени.
3. Энтеросорбенты – эффективное средство детоксикации при острых отравлениях этанолом. Включение полисорба в состав комплексной терапии повышает эффективность лечения больных с острой и хронической алкогольной интоксикацией.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от постановки задач до теоретических обобщений, выводов. Автором проанализирована литература по изучаемой проблеме, освоены токсикологические и биохимические методы, лично выполнены все экспериментальные исследования, проведен анализ результатов обследования и лечения больных с алкогольной интоксикацией. Вся

полученная информация проанализирована, систематизирована и обработана статистически лично автором.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения острых отравлений МСЧ № 9 имени М.А. Тверье г. Перми. Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии, физиотерапии и традиционных методов лечения и кафедре биохимии Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А.Вагнера, на кафедре токсикологической химии и кафедре экстремальной медицины и товароведения Пермской государственной фармацевтической академии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений и экспериментальных данных, использовании современных методов и статистической обработке материалов исследования.

Основные результаты диссертации представлены и обсуждены на III съезде токсикологов России (М., 2008), на Российской научной конференции «Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий» (Екатеринбург, 2008), ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009, 2010), научной сессии Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера (Пермь, 2009), Российской конференции «Гепатология сегодня» (М., 2009, 2010, 2013), Всероссийской научной конференции с международным участием «Дни биохимии в СПбГМУ» (Санкт-Петербург, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции биохимиков и специалистов по лабораторной медицине «Медицинская биохимия и клиническая лабораторная диагностика в аспекте модернизации системы научных исследований» (Омск, 2011), V Международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2012), научно-практическом форуме «Национальные дни лабораторной медицины России» (М., 2011, 2012, 2013), на 18 Российской гастроэнтерологической неделе (М., 2012). Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России: кафедры факультетской терапии, физиотерапии и традиционных методов лечения, кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС, кафедры биохимии, кафедры нормальной физиологии, кафедры фармакологии, кафедры хирургических болезней медико-

профилактического факультета, кафедры патологической физиологии и кафедр ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России: кафедры экстремальной медицины и товароведения, кафедры физиологии и патологии, кафедры токсикологической химии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 22 работы, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки России для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 136 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 240 отечественных и 94 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 24 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе были использованы токсикологические, биохимические, клинические и статистические методы.

Исследование выполнено на 446 белых нелинейных крысах массой 150-220 г. Животные содержались на смешанном сбалансированном по белкам, жирам, углеводам рационе вивария со свободным доступом к воде. При проведении экспериментов соблюдались положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. В работе использованы известные лекарственные препараты с выраженными сорбционными свойствами (энтеросорбенты): из группы активированных углей (карбактин), гидролизного лигнина (полифепан), кремнеземов (полисорб), углеродминералов (СУМС-1), а также природные сорбенты: нативный сапрпель озера Молтаево (Свердловская область) литовит (БАД на основе цеолитов Холтинского месторождения), рекицен РД (БАД на основе пшеничных отрубей). Выбор сорбентов для исследования был обусловлен различной структурой, доступностью, наличием в аптечной сети и производством на территории Российской Федерации. Для создания моделей экзогенной интоксикации использовали водные растворы этанола и метанола, которые вводили внутривентрикулярно. Распределение экспериментальных животных в зависимости от метода исследования представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение экспериментальных животных в зависимости от метода исследования

№	Метод исследования	Количество животных
1	Влияние сорбентов на выживаемость животных при остром отравлении этанолом	109
2	Влияние сорбентов на острую токсичность метанола	56
3	Влияние сорбентов на острую токсичность этанола	72
4	Влияние энтеросорбентов на токсикокинетику этанола	16
5	Влияние лечебного введения полисорба на физическую выносливость при остром отравлении этанолом	42
6	Влияние энтеросорбентов на пропульсивную функцию кишечника крыс	56
7	Хемилюминесцентный анализ эритроцитов и плазмы периферической крови при остром отравлении этанолом	25
8	Содержание церулоплазмينا в плазме крови крыс при остром отравлении этанолом	30
9	Активность лейцинаминопептидазы в плазме крови крыс при остром отравлении этанолом	20
10	Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах при остром отравлении этанолом	20
	Всего животных	446

Острую токсичность спиртов определяли по методу В.Б. Прозоровского (1994). Наблюдения за животными вели в течение 14 суток с момента введения ксенобиотика. Эффективность лечебного введения энтеросорбентов оценивали по исходу острого отравления этанолом при его внутрижелудочном введении в дозе 1LD₅₀. Исследуемые энтеросорбенты для оценки лечебного эффекта вводили в дозах 1000, 2000, 3000 мг/кг внутрижелудочно с интервалом между введением этанола и энтеросорбента 30 минут. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Антитоксическую активность сорбентов оценивали по снижению токсичности этанола на фоне лечебного введения сорбентов в фиксированных дозах. Спирты в расчетных дозах, энтеросорбенты в дозе 1000 мг/кг в сериях с метанолом и 3000 мг/кг в сериях с этанолом вводили интрагастрально. Интервал между введением яда и сорбента составил 30 минут. При оценке пропульсивной активности кишечника крысам контрольной группы внутрижелудочно вводили 3 мл дистиллированной воды. Животным исследуемых групп вводили внутрижелудочно водные взвеси энтеросорбентов в дозе 1000 и 3000 мг/кг. Всем животным давали корм (отруби) из расчета 150 г отрубей на 1000 г веса животных. Через 24 часа подсчитывали количество актов дефекации.



Рис.1. Дизайн исследования.

Для изучения кинетики этанола использованы две группы крыс: 1-й группе животных вводили этанол, крысам второй группы введение этанола сочетали с энтеросорбентом. Этанол вводили внутривентрикулярно в дозе 0,5 LD₅₀. Энтеросорбент полисорб в дозе 3000 мг/кг вводили однократно внутривентрикулярно через 30 минут после введения этанола. Забор крови для исследования проводили через 2, 12 и 24 часа после введения этанола. Содержание этанола в крови определяли алкилнитритным газохроматографическим методом, хроматограф «Кристалл-2000» с пламенно-ионизационным детектором. При изучении влияния полисорба на динамику восстановления физической выносливости животные были разделены на семь групп: в 1-ю группу вошли интактные животные (контроль), крысам 2, 3 и 4-й групп вводили этанол и оценивали физическую выносливость через 24, 48 и 72 часа после введения ксенобиотика. Животным 5, 6 и 7-й групп сочетали введение этанола с полисорбом. Полисорб вводили внутривентрикулярно в дозе 3000 мг/кг один раз в сутки в течение всего периода наблюдения. Физическую выносливость крыс изучали по методу Ю.Г. Бобкова и др. (1984), используя бег животных на тротуаре до полного утомления. При исследовании показателей антиоксидантной защиты формировали 4 группы животных: крысам 1-й группы вводили этанол, животным 2-й группы сочетали введение этанола и полисорба, в 3-й группе крыс сочетали введение этанола и литовита, в 4-й группе животных вводили этанол и сапропель. Забор крови производили через 24 часа после введения яда. В качестве контроля использовали кровь здоровых животных. Для оценки состояния процессов свободнорадикального окисления был применен хемилюминесцентный анализ эритроцитов и плазмы крови по методу Е.И.Кузьминой и др. (1983) на биохемилюминесцентном БХЛ-07. Исследуемые сорбенты в дозе 3000 мг/кг вводили однократно, внутривентрикулярно через 30 минут после введения ксенобиотика. Забор крови производился через 24 часа после введения яда. Спектрофотометрически в плазме крови определяли содержание церулоплазмينا по методу В.С. Камышникова (2003), активность лейцинаминопептидазы по методу W. Nagel et al. (1964). Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах крыс определяли микрометодом через 24 часа после введения этанола.

Проведен анализ результатов обследования и лечения 148 больных, госпитализированных в отделение лечения острых отравлений МСЧ № 9 имени М.А. Тверье г. Перми в период с 01.01.2008 по 31.12.2008 г. Среди больных было 108 пациентов с острой алкогольной интоксикацией и 40 человек с хронической алкогольной интоксикацией. С целью повышения эффективности комплекса детоксикационных мероприятий у 46 больных нами использовался метод энтеросорбции. Энтеросорбент полисорб МП (изготовитель ЗАО «Полисорб» Россия, г. Челябинск) разрешен к применению приказом МЗ РФ № 50 от 13.02.1996 г., регистрационное удостоверение № 96/50/11. Пациентам с острым отравлением этанолом полисорб вводили через желудочный зонд после промывания желудка до

чистых вод в количестве 18 г (шесть столовых ложек) в 150-200 мл воды. В последующем полисорб назначали по 9-12 г в 100-150 мл воды 4 - 6 раз в сутки в течение всего периода нахождения больного в стационаре. Пациентам с хронической алкогольной интоксикацией назначали полисорб по 9 г (три столовых ложки) в 100-150 мл воды 4- 6 раз в сутки в течение всего периода нахождения больного в стационаре. Лечебный эффект оценивали по регрессу клинических проявлений: динамике изменения общего состояния, восстановления сознания, функций сердечно-сосудистой, дыхательной систем, продолжительности стационарного лечения. В сравнении оценивали объем и интенсивность проводимых лечебных мероприятий, курсовые дозы основных лекарственных средств.

Статистическую обработку результатов провели с использованием показателей базовой статистики программы «STATISTICA 6.0» и в электронных таблицах Microsoft Excel. Все значения представлены в виде $M \pm m$ (средней $\pm$ ошибка средней). Для оценки достоверности различий средних величин применяли параметрический метод t-критерий Стьюдента. Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p < 0,05$. Все математические операции и графические построения проведены с использованием программных пакетов «Microsoft Office».

Результаты исследования и их обсуждение

Скрининговую оценку энтеросорбентов проводили по критерию выживания при остром отравлении этанолом в дозе 1 LD₅₀ (рис.2).

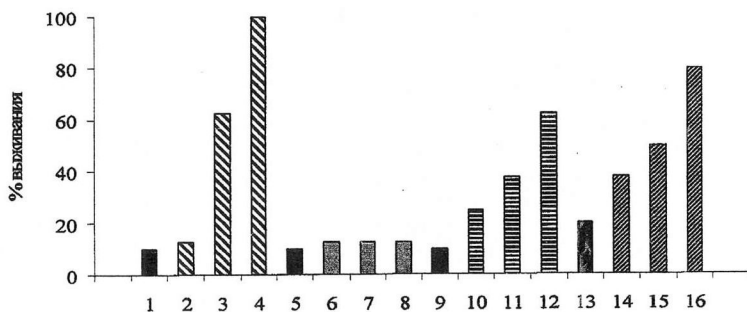


Рис. 2. Влияние энтеросорбентов на исход острого отравления этанолом. Цифры под столбиками: 1 - контроль, 2 - полисорб 1000 мг/кг, 3 - полисорб 2000 мг/кг, 4 - полисорб 3000 мг/кг, 5 - контроль, 6 - полифепан 1000 мг/кг, 7 - полифепан 2000 мг/кг, 8 - полифепан 3000 мг/кг, 9 - контроль, 10 - карбактин 1000 мг/кг, 11 - карбактин 2000 мг/кг, 12 - карбактин 3000 мг/кг, 13 - контроль, 14 - СУМС-1 1000 мг/кг, 15 - СУМС-1 2000 мг/кг, 16 - СУМС-1 3000 мг/кг

Полисорб, карбактин и СУМС-1 в дозе 3000 мг/кг обеспечивают достоверную выживаемость крыс. Полифепан в заданных условиях эксперимента оказался неэффективным. Наиболее эффективным является полисорб: при его введении в дозе 2000 мг/кг выживаемость лабораторных животных составила 62,5 %, а в дозе 3000 мг/кг - 100 %.

В серии скрининга по критерию изменения токсичности этанола, на фоне лечебного введения сорбентов в дозе 3000 мг/кг, исследовали восемь препаратов, из них пять известных энтеросорбентов (полисорб, полифепан, таблетки активированного угля, карбактин, СУМС-1) и пищевые добавки с сорбционными свойствами: рекицен-РД, литовит, нативный сапропель. Достоверное уменьшение токсичности этанола наблюдали при введении полисорба (коэффициент защиты (КЗ) 2,5), СУМС-1 (КЗ 1,58), карбактина (КЗ 1,36), активированного угля (КЗ 1,36), сапропеля (КЗ 1,36) и литовита (КЗ 1,36) (таблица 2). При этом энтеросорбент полифепан и пищевая добавка с сорбционными свойствами рекицен-РД оказались неэффективными. Наиболее эффективным оказался энтеросорбент полисорб.

Таблица 2 - Изменение острой токсичности этанола при лечебном введении сорбентов в дозе 3000 мг/кг

№	Сорбент	LD ₅₀ этанола (г/кг) M±m	LD ₅₀ M±m этанол+ сорбент	Индекс эффе- ктив- ности	Доверитель- ный интервал	p
1	Полисорб	16,6±1,6	40,1±5,3	2,5	27,6 – 52,6	<0,001
2	Полифепан	16,6±1,6	16,6±1,6	1,0	12,8 – 20,4	>0,05
3	Активирован- ный уголь	16,6±1,6	22,5±2,7	1,36	16,1 – 28,9	<0,05
4	СУМС-1	16,6±1,6	26,3±2,6	1,58	20,2 – 32,4	<0,05
5	Карбактин	16,6±1,6	22,5±2,7	1,36	16,1 – 28,9	<0,05
6	Сапропель	16,6±1,6	22,5±2,7	1,36	16,1 – 28,9	<0,05
7	Рекицен РД	16,6±1,6	16,6±1,6	1,0	12,8 – 20,4	>0,05
8	Литовит	16,6±1,6	22,5±2,7	1,36	16,1 – 28,9	<0,05

Исследовали антитоксическую активность лечебного введения энтеросорбентов в дозе 1000 мг/кг при остром отравлении метанолом (таблица 3).

Таблица 3 - Изменение острой токсичности метанола при лечебном введении сорбентов в дозе 1000 мг/кг

№	Сорбент	LD ₅₀ метанола (мг/кг) M±m	LD ₅₀ M±m метанол+ сорбент	Индекс эффектив- ности	Довери- тельный интервал	P
1	Полисорб	776±73	2090±260	2,69	1476 - 2704	<0,001
2	Полифепан	776±73	1660±160	2,1	1282 - 2038	<0,001
3	Энтеродез	776±73	1245±197	1,7	780 - 1710	<0,05
4	СУМС-1	776±73	714±56	1,15	582 - 846	>0,05
5	Карбактин	776±73	1131±89	1,45	921 - 1341	<0,05
6	Энтеросгель	776±73	713±86	1,15	510 - 916	>0,05

Достоверное снижение токсичности метанола установлено при введении полисорба (КЗ 2,69), полифепана (КЗ 2,1), энтеродеза (КЗ 1,7) и карбактина (КЗ 1,45). При введении энтеросорбентов СУМС-1 и энтеросгеля изменений токсичности метанола не выявлено. Полисорб МП, как и в серии с этанолом, обеспечивал максимальный защитный эффект (КЗ 2,69). Установлена избирательная антитоксическая активность изученных сорбентов при острых отравлениях этанолом и метанолом. Большинство исследуемых сорбентов обладают защитным эффектом при острой интоксикации одноатомными спиртами. Полисорб лидирует среди изученных сорбентов во всех сериях сравнительной оценки антитоксической активности.

Негативным проявлением энтеросорбционной терапии является нарушение пропульсивной функции кишечника по гипомоторному типу. Введение полисорба и СУМС-1 в дозе 1000 мг/кг не снижает пропульсивную функцию кишечника интактных крыс. Активированный таблетированный уголь, карбактин, энтеросгель и полифепан при введении в этой дозе активно подавляют пропульсивную функцию кишечника. Однократное введение всех изученных сорбентов в дозе 3000 мг/кг приводит к достоверному снижению пропульсивной активности кишечника. Таким образом, снижение пропульсивной активности кишечника имеет дозозависимый характер.

Для изучения токсикокинетики этанола использованы две группы крыс: первой группе животных вводили этанол, крысам второй группы введение этанола сочетали с полисорбом. Содержание этанола в крови животных через два часа после введения спирта составило 6,6 г /л, а в крови животных, которым наряду с этанолом введен полисорб, оказалось в 2,5 раза ниже, что

свидетельствует о наличии эффекта замедления всасывания и связывания этанола энтеросорбентом в желудочно-кишечном тракте (рис. 3).

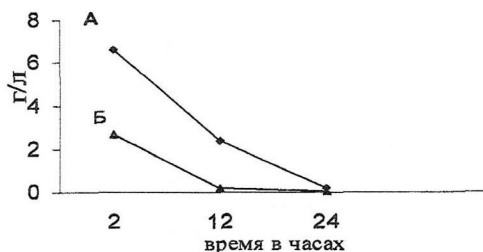


Рис. 3. Влияние полисорба на кинетику этанола при остром отравлении. А — концентрация этанола в крови при остром отравлении. Б — концентрация этанола в крови при его введении в сочетании с полисорбом.

Через 12 часов после введения этанола концентрация спирта в крови животных снизилась в 2,7 раза. Период полувыведения оказался равным 12 часам. При введении ксенобиотика в сочетании с полисорбом концентрация спирта в крови крыс через 12 часов снижается на порядок, что свидетельствует о существенном ускорении выведения этанола из организма животных. Период полувыведения при введении этанола в сочетании с полисорбом составил 7 часов 20 минут.

Таким образом, полисорб, активно адсорбируя этанол в желудке и кишечнике, прежде всего, предупреждает его первичное всасывание, снижая концентрацию в периферической крови в 2,5 раза, а также достоверно в 1,6 раза сокращает период его полувыведения, вероятно, за счет прерывания рециркуляции этанола в желудочно-кишечном тракте.

В отдельной серии эксперимента, используя метод бега животных на тротбане до полного утомления, исследовано влияние полисорба на динамику восстановления физической выносливости крыс при острой интоксикации этанолом. При остром отравлении этанолом существенно снижается физическая выносливость (рис. 4). При исследовании через 24 часа после введения алкоголя отмечалось снижение физической выносливости до 66% исходного уровня, через 48 часов — до 68%. Полное восстановление физической выносливости у животных наблюдали только через 72 часа после отравления этанолом. Полисорб восстанавливает физическую выносливость у 86% отравленных этанолом крыс через 24 часа после воздействия яда и через 48 часов у 100% животных.

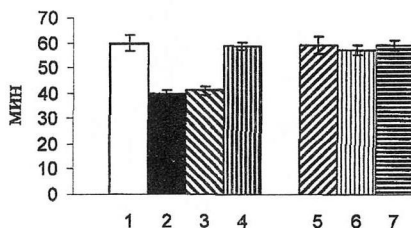


Рис. 4. Влияние полисорба на восстановление физической выносливости при остром отравлении этанолом. Цифры под столбиками - номера исследуемых групп животных: 1 - контроль, 2 - через 24 часа после введения этанола, 3 - через 48 часов после введения этанола, 4 - через 72 часа после введения этанола, 5 - через 24 часа после введения этанола и полисорба, 6 - через 48 часов после введения этанола и полисорба, 7 - через 72 часа после введения этанола и полисорба.

Изучено влияние сорбентов на показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при остром отравлении этанолом. Для оценки состояния процессов свободнорадикального окисления был использован хемилюминесцентный анализ эритроцитов и плазмы периферической крови. Через 24 часа после введения животным этанола не установлено достоверных изменений интенсивности хемилюминесценции эритроцитов и плазмы крови. Введение животным этанола в сочетании с энтеросорбентами не оказало влияния на показатели хемилюминесцентного анализа плазмы крови. При хемилюминесцентном анализе эритроцитов установлено, что введение животным этанола в сочетании с полисорбом или литовитом приводит к достоверному снижению максимального значения интенсивности хемилюминесценции, тенденции к снижению светосуммы хемилюминесценции и светосуммы после максимального значения хемилюминесценции. Показатели антиоксидантной защиты являются чувствительными к действию ксенобиотиков. Особое место в антиоксидантной защите занимает белок плазмы крови церулоплазмин. Содержание этого белка при остром отравлении этанолом увеличивается почти в 1,5 раза по сравнению с контролем (рис.5). При использовании исследуемых сорбентов (полисорба, литовита, сапропеля) содержание церулоплазмينا в крови нормализуется. Таким образом, выявлено корректирующее влияние энтеросорбентов полисорба, литовита, сапропеля на содержание основного антиоксиданта плазмы крови церулоплазмينا при остром отравлении этанолом.

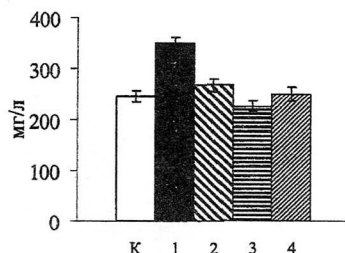


Рис. 5. Содержание церулоплазмينا в плазме крови крыс при остром отравлении этанолом. К – контроль, 1 – острое отравление этанолом, 2 – этанол + полисорб, 3 – этанол + литовит, 4 – этанол + сапропель.

Активность лейцинаминопептидазы в плазме крови при остром отравлении этанолом достоверно превышает контроль (рис.6). Определение активности этого фермента в плазме крови, в основном, используется для выявления гепатобилиарной патологии. Лейцинаминопептидаза содержится в цитоплазме клеток печени. Этанол способен оказывать непосредственное воздействие на биологические мембраны, увеличивая текучесть последних (Панченко Л.Ф. и др., 2001). Повреждение клеток печени приводит к увеличению проницаемости мембранного барьера для молекул фермента и появлению его в большом количестве в плазме крови. Активность фермента в плазме крови при остром отравлении этанолом при использовании сорбентов (полисорба, либо литовита) не отличается от контроля, что подтверждает антитоксическую активность исследуемых сорбентов.

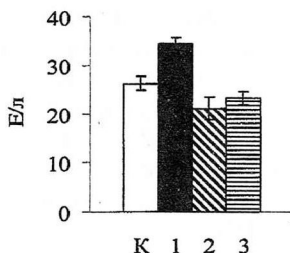


Рис. 6. Активность лейцинаминопептидазы в плазме крови крыс при остром отравлении этанолом. К – контроль, 1 – острое отравление этанолом, 2 – этанол + полисорб, 3 – этанол + литовит.

При остром отравлении этанолом содержание гликогена в печени крыс через 24 часа после введения спирта снижается почти в 2 раза (рис.7). При использовании сорбентов содержание гликогена в печени не нормализуется.

Снижение содержания гликогена в печени при алкогольном отравлении связано со стимуляцией гликогенолиза и ингибированием глюконеогенеза. В скелетных мышцах при остром отравлении этанолом достоверных изменений в содержании гликогена не отмечено.

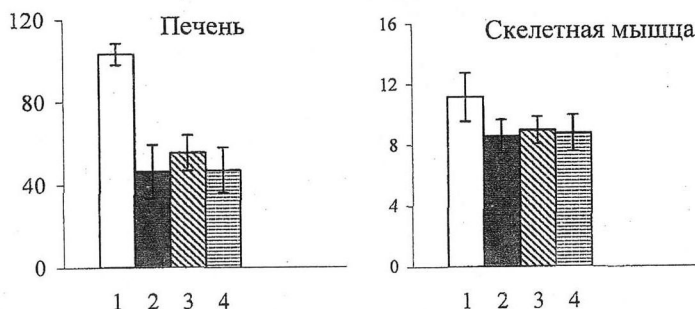


Рис. 7. Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах крыс при остром отравлении этанолом.

По оси абсцисс: 1 – контрольная группа, 2 – отравление этанолом, 3 – этанол + полисорб, 4 – этанол + литовит. По оси ординат: содержание гликогена в тканях (мкмоль/г).

Таким образом, экспериментально обосновано использование энтеросорбентов при острых отравлениях этанолом. В эксперименте на модели острого отравления этанолом выявлена достаточно высокая антитоксическая активность полисорба. Полисорб достоверно сокращает период полувыведения этанола. Изменение концентрации этанола в крови свидетельствует о детоксикационном эффекте полисорба. При остром отравлении этанолом выявлено корригирующее влияние полисорба на содержание основного антиоксиданта плазмы крови церулоплазмينا, активность лейцинаминопептидазы. Полисорб восстанавливает физическую выносливость при остром отравлении этанолом.

Таким образом, при остром отравлении этанолом наиболее эффективным энтеросорбентом оказался полисорб, который и был нами использован в клинике с целью изучения его влияния на эффективность комплексной терапии больных с острой и хронической алкогольной интоксикацией. Все пациенты доставлены бригадами скорой помощи по неотложным показаниям. По тяжести заболевания пациенты с острой алкогольной интоксикацией разделены на 2 группы. В первую группу вошли 51 пострадавший средней тяжести. Вторую группу составили 57 тяжелых больных. У тяжелых больных концентрация этанола в крови оказалась почти в 2 раза выше ($3,87 \pm 0,9$ г/л), чем у больных с отравлением средней тяжести ($1,98 \pm 0,25$ г/л). При отравлениях средней тяжести у всех пациентов

наблюдалась поверхностная кома. У 75% тяжелых больных установлена глубокая кома и у 25% пациентов поверхностная кома (таблица 4).

Таблица 4 - Основные клинические признаки острого отравления алкоголем в зависимости от степени тяжести

Признак отравления	Частота признака, абс.(%)		
	степень тяжести отравления		Все больные
	средняя	тяжелая	
Расстройства сознания: поверхностная кома (ступор) глубокая кома	51 (100%) 51 (100%)	57(100%) 14(25%) 43(75%)	108(100%)
Респираторные расстройства: по смешанному типу по центральному типу	нет нет нет	4(7%) 3(5%) 1(2%)	4(4%) 3(3%) 1(1%)
Расстройства функции сердечно-сосудистой системы:			
тахикардия	34(66%)	41(72%)	75 (69%)
брадикардия	нет	1(2%)	1 (0,93%)
гипертензия	14(27%)	30(53%)	55 (41%)
гипотензия	3(6%)	1(2%)	4 (4%)
кардиомиопатия	9(18%)	11(19%)	20 (19%)

Нарушение функции дыхания наблюдали у 7% тяжелых больных. Тахикардия при поступлении в стационар выявлена у 69% больных, артериальная гипертензия у 41% пациентов. Артериальная гипертензия встречается в 2 раза чаще при тяжелом отравлении алкоголем, чем у больных средней степени тяжести. По результатам ЭКГ кардиомиопатия имела место в 19% случаев. Таким образом, тяжесть патологического процесса и его клинические проявления имеют дозозависимый характер, что соответствует данным литературы (Лужников Е.А. с соавт., 2007; Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. 2008).

Все пациенты получили базовую терапию в соответствии с медико-экономическим стандартом. В лечении 37 человек с острой алкогольной интоксикацией сочетали базовую терапию с энтеросорбцией полисорбом. В токсикогенной стадии острой алкогольной интоксикации тяжесть состояния больных определяется глубиной комы и сопутствующими осложнениями (Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. 2008). Включение полисорба в состав комплексной терапии способствует сокращению в 1,5 раза длительности поверхностной алкогольной комы (таблица 5). Нормализация частоты сердечных сокращений при выписке выявлена у 65% пациентов, получавших полисорб, и только у 36% больных, не получавших энтеросорбент. В группе пациентов, получавших только базовую терапию, количество гипертензий

при выписке оставалось таким же, как при поступлении. При сочетании базовой терапии с полисорбом наблюдали при выписке нормализацию артериального давления у 74% пациентов, что почти в 2 раза превышает данный показатель в группе сравнения (39%).

Таблица 5 - Длительность комы (час) при остром отравлении алкоголем

Степень тяжести отравления			
средняя		тяжелая	
Группа 1 (базовая терапия)	Группа 2 (базовая терапия + полисорб)	Группа 3 (базовая терапия)	Группа 4 (базовая терапия + полисорб)
6,09±0,7	4,12±0,3*	5,37±0,4	4,58±0,5

Примечание: * – значимость различий ($p<0,05$) при сравнении показателей.

При включении полисорба в состав комплексной терапии продолжительность стационарного лечения больных с острым отравлением алкоголем достоверно снижается в 1,7 раза, независимо от степени тяжести отравления (таблица 6).

Таблица 6 - Продолжительность стационарного лечения (сутки) больных при остром отравлении алкоголем

Степень тяжести отравления			
средняя		тяжелая	
Группа 1 (базовая терапия)	Группа 2 (базовая терапия + полисорб)	Группа 3 (базовая терапия)	Группа 4 (базовая терапия + полисорб)
1,96 ±0,2	1,17 ± 0,1*	2,47 ± 0,3	1,5 ± 0,2*

Примечание: * – значимость различий ($p<0,05$) при сравнении показателей.

Таким образом, включение полисорба МП в состав комплексной терапии при остром отравлении алкоголем средней тяжести способствует сокращению длительности комы, сопровождается благоприятными изменениями показателей функций сердечно-сосудистой системы. Продолжительность стационарного лечения больных с острым отравлением алкоголем при включении полисорба в состав комплексной терапии достоверно снижается, независимо от степени тяжести отравления.

При хронической алкогольной интоксикации 80% пациентов имели артериальную гипертензию. Признаки кардиомиопатии выявлены у 48 % больных, трахеобронхит наблюдали у 35%, гепатит у 83%, нефропатию у

35 % пациентов. Больные были разделены на две группы: исследуемую (10 человек) и группу сравнения (30 человек). Все пациенты получали базовую терапию, включающую инфузионную терапию в сочетании с витаминами группы В, аскорбиновой и никотиновой кислотами, десенсибилизирующими и психотропными медикаментозными препаратами. Метод энтеросорбции с применением полисорба МП применяли на фоне базовой терапии у 10 пациентов исследуемой группы. При сочетании базовой терапии с полисорбом МП достоверно сокращается продолжительность стационарного лечения пациентов (таблица 7) и объем инфузионной и медикаментозной терапии (таблица 8).

Таблица 7 - Продолжительность стационарного лечения больных с хронической алкогольной интоксикацией

Продолжительность стационарного лечения (сутки)	
Группа сравнения (базовая терапия)	Исследуемая группа (базовая терапия + полисорб)
5,0 ± 0,64	3,2 ± 0,53*

Примечание: * – значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей.

Таблица 8 - Влияние полисорба на среднекурсовые дозы лекарственных препаратов, наиболее часто используемых в комплексной терапии больных при хронической алкогольной интоксикации

Лекарственные препараты	Группа сравнения (базовая терапия)	Исследуемая группа (базовая терапия + полисорб)
Инфузионная терапия (мл)	2953,85 ± 327,71	1940,0 ± 261,27*
Tab.Phenobarbitali 0,1 г	5,29 ± 0,59	3,17 ± 0,95*
Reliumi 0,5%-1,0 мл	9,89 ± 1,10	6,0 ± 1,15*
Droperidoli 0,25%-2,0 мл	2,2 ± 0,49	2,0 ± 0,1

Примечание: * – значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей.

При включении в комплексную терапию полисорба установлена более выраженная динамика восстановления функций сердечно-сосудистой системы (таблица 9).

Таблица 9 - Влияние полисорба на показатели сердечно-сосудистой системы пациентов при хронической алкогольной интоксикации

Показатель	Группа сравнения (базовая терапия)		Исследуемая группа (базовая терапия+полисорб)	
	поступление	выписка	поступление	выписка
Частота сердечных сокращений	95,25±1,86	79,23±1,29	93,2±1,91	78,0±2,13
Тахикардия	25(83%)	10(33%)	9(90%)	1(10%)
Брадикардия	нет	нет	нет	нет
Физиол. норма	5(17%)	20(67%)	1(10%)	9(90%)
Артериальное давление систолическое	145,53±2,76	128,18±1,93	138±6,96	125,71±4,29
Артериальное давление диастолическое	94,64±2,21	80,45±1,04	87 ± 4,73	80 ± 2,0
Гипертензия	26(87%)	20(67%)	7(70%)	3(30%)
Гипотензия	нет	нет	нет	нет
Физиол. норма	4(13%)	10(33%)	3(30%)	7(70%)

В группе сравнения при выписке из стационара восстановление физиологических показателей частоты сердечных сокращений наблюдали у 67 % пациентов, артериального давления у 33%. В исследуемой группе частота сердечных сокращений восстановилась у 90% пациентов, артериальное давление нормализовалось у 70%.

Таким образом, включение полисорба в состав комплексной терапии оказалось эффективным не только при остром отравлении этанолом, но и при хронической алкогольной интоксикации.

ВЫВОДЫ

1. При остром отравлении этанолом установлена антитоксическая активность сорбентов. Наиболее эффективным из изученных сорбентов оказался полисорб МП (коэффициент защиты 2,5). Достоверное уменьшение токсичности этанола наблюдали при введении СУМС-1(коэффициент защиты 1,58), карбактина (коэффициент защиты 1,36), активированного угля (коэффициент защиты 1,36), сапропеля (коэффициент защиты 1,36) и литовита (коэффициент защиты 1,36). Полифепан и рекицен-РД оказались при этом неэффективными.

2. Установлена антитоксическая активность сорбентов при остром отравлении метанолом. Достоверное снижение токсичности метанола выявлено при введении полисорба (коэффициент защиты 2,69), полифепана (коэффициент защиты 2,1), энтеродеза (коэффициент защиты 1,7) и карбактина (коэффициент защиты 1,45). При введении энтеросорбентов СУМС-1 и энтеросгеля изменения токсичности метанола не выявлено.

3. Полисорб, активно адсорбируя этанол в желудке и кишечнике, предупреждает его первичное всасывание, снижая концентрацию в периферической крови в 2,5 раза, а также прерывает рециркуляцию этанола в желудочно-кишечном тракте, достоверно в 1,6 раза сокращая период его полувыведения. Полисорб восстанавливает физическую выносливость при остром отравлении этанолом.

4. При острой интоксикации этанолом в плазме крови достоверно возрастает активность лейцинаминопептидазы и содержание церулоплазмينا, в печени снижается содержание гликогена. Энтеросорбенты полисорб и литовит нормализуют в плазме крови активность лейцинаминопептидазы и содержание церулоплазмينا, но не оказывают влияния на содержание гликогена в печени при остром отравлении этанолом.

5. Включение полисорба МП в состав комплексной терапии при остром отравлении алкоголем способствует сокращению длительности поверхностной комы, более выраженной динамике восстановления функций сердечно-сосудистой системы, снижению продолжительности стационарного лечения больных. При хронической алкогольной интоксикации сочетание базовой терапии с полисорбом МП приводит к достоверному сокращению продолжительности стационарного лечения пациентов, уменьшению объема инфузионной и медикаментозной терапии, более выраженной динамике восстановления функций сердечно-сосудистой системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При остром отравлении алкоголем для оказания первой помощи можно рекомендовать применение энтеросорбентов: полисорб МП, СУМС-1, карбактин, активированный уголь, литовит, сапропель. При наличии выбора, предпочтение остается за полисорбом, наиболее эффективным энтеросорбентом при данном отравлении.

2. С целью повышения эффективности и снижения себестоимости лечения больных с острой и хронической алкогольной интоксикацией рекомендуется сочетать энтеросорбцию полисорбом с базовой терапией.

3. Целесообразно при лечении острой алкогольной интоксикации включить в медико-экономический стандарт в качестве энтеросорбента полисорб МП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Орбиданс А.Г. Экспериментальное обоснование использования энтеросорбентов при остром отравлении этанолом / А.Г. Орбиданс, Г.А. Терёхин, Е.В. Владимирский, Н.А. Терёхина // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2009. - №4. - С. 29-30.
2. Акимов П.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах / П.А. Акимов, А.Г. Орбиданс, Г.А. Терёхин, Н.А. Терёхина // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* - 2010. - №2. - С. 15 - 17.
3. Терёхина Н.А. Биохимические показатели в прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы / Н.А. Терёхина, Г.В. Анисимов, А.Г. Орбиданс // *Клиническая лабораторная диагностика.* - 2011. - №10. - С. 43.
4. Терёхина Н.А. Прогностическое значение определения активности гамма-глутамилтранспептидазы в плазме крови и ротовой жидкости при терминальных состояниях / Н.А. Терёхина, О.Г. Горячева, Г.В. Анисимов, А.Г. Орбиданс, Г.А. Терёхин // *Клиническая лабораторная диагностика.* - 2012. - №9. - С. 30 – 31.
5. Акимов П.А. Диагностическое значение определения содержания гликогена в тканях при острой алкогольной интоксикации / П.А. Акимов, Г.А. Терёхин, А.Г. Орбиданс, Н.А. Терёхина // *Клиническая лабораторная диагностика.* - 2013. - №9. - С. 118.
6. Терёхина А.Г. Обоснование применения энтеросорбентов при остром отравлении этанолом / А.Г. Терёхина // Тезисы докладов 74-ой итоговой студенческой научной конференции. - Пермь, 2001. - С. 99.
7. Терёхина А.Г. Экспериментальное обоснование применения энтеросорбентов при острых отравлениях одноатомными спиртами / А.Г. Терёхина // Материалы 51-ой итоговой студенческой медицинской научной конференции с международным участием. - М., 2003. – С. 178.
8. Терехин Г.А. Результаты оценки эффективности синтетических и природных сорбентов в эксперименте и клинике при острых отравлениях / Г.А. Терехин, Д.П. Елизаров, М.К. Вишневецкий, М.Г. Зорин, А.Р. Добродеев, А.Г. Терехина // Сборник статей научной конференции «Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений». - Екатеринбург, 2005. – С.273-280.
9. Терёхина А.Г. Детоксикационные свойства энтеросорбентов при острой интоксикации одноатомными спиртами / А.Г. Терёхина, М.Г. Зорин // XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. - М., 2005. – С. 624-625.
10. Терёхина А.Г. Влияние полисорба на восстановление физической работоспособности крыс после тяжелого отравления этанолом / А.Г. Терёхина, Е.В. Владимирский, Г.А. Терёхин // Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в

практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий»: Тезисы докладов Российской научной конференции. – Екатеринбург, 2008. – С.74.

11. **Терёхина А.Г.** Экспериментальное обоснование применения энтеросорбентов при остром отравлении этанолом / А.Г. Терёхина, Е.В. Владимирский, Г.А.Терёхин // Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий»: Тезисы докладов Российской научной конференции. - Екатеринбург, 2008. – С.119.

12. Терёхин Г.А. Экспериментальное обоснование и опыт практического применения метода энтеросорбции при острых отравлениях в клинике / Г.А. Терёхин, М.К. Вишневецкий, Д.П. Елизаров, А.Г. **Терёхина** // 3-ий съезд токсикологов России: Тезисы докладов. - М., 2008. – С.457-459.

13. **Орбиданс А.Г.** Влияние энтеросорбентов на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты при остром отравлении липофильными ксенобиотиками / А.Г. Орбиданс, Г.А. Терёхин, Н.А. Терёхина // Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье». - Екатеринбург, 2009. - С.159-161.

14. Акимов П.А. Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах при остром отравлении этанолом / П.А. Акимов, А.Г. **Орбиданс**, Г.А. Терёхин, Н.А. Терёхина // Материалы научной сессии 2009 года. - Пермь, 2009. - С. 198-199.

15. Терёхина Н.А. Экспериментальная оценка влияния сорбентов на показатели антиоксидантной защиты при остром отравлении этанолом / Н.А. Терёхина, А.Г. **Орбиданс**, Г.А. Терёхин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - М., 2009.- Т. XIX, №1.- С. 25. Приложение № 33. Материалы 14 Российской конференции «Гепатология сегодня».

16. **Орбиданс А.Г.** Экспериментальная оценка влияния сорбентов на активность лейцинаминопептидазы при остром отравлении этанолом / А.Г. Орбиданс, Н.А.Терёхина, Г.А. Терёхин // Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье». - Екатеринбург, 2010.- С. 560-562.

17. Терёхина Н.А. Влияние сорбентов на активность лейцинаминопептидазы при остром отравлении этанолом / Н.А. Терёхина, А.Г. **Орбиданс**, Г.А. Терёхин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- М., 2010.- Т. XX, №1. - С.24. Приложение № 35. Материалы 15 Российской конференции «Гепатология сегодня».

18. **Орбиданс А.Г.** Экспериментальная оценка влияния сорбентов на активность лейцинаминопептидазы и показатели антиоксидантной защиты при остром отравлении этанолом / А.Г. Орбиданс, Г.А. Терёхин, Н.А. Терёхина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции биохимиков и специалистов по лабораторной медицине «Медицинская

биохимия и клиническая лабораторная диагностика в аспекте модернизации системы научных исследований». - Омск, 2011. - С.218-221.

19. **Орбиданс А.Г.** Влияние сорбентов на показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты при остром отравлении этанолом / А.Г. Орбиданс // Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Дни биохимии в СПбГМУ». - СПб, 2011. - С. 47.

20. **Орбиданс А.Г.** Сравнительный анализ антиоксической активности сорбентов при острых отравлениях этанолом и метанолом / А.Г. Орбиданс, Н.А. Терёхина, Г.А. Терёхин // Материалы V Международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье». - Екатеринбург, 2012.- С.49-51.

21. Терёхин Г.А. Антиоксическая активность сорбентов при остром отравлении этанолом / Г.А. Терёхин, А.Г. Орбиданс, Н.А. Терёхина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. - Т. XXI, №5. - С. 167. Приложение № 40. Материалы Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. - М., 8-10 октября 2012 г.

22. **Орбиданс А.Г.** Влияние сорбентов на показатели свободно-радикального окисления при остром отравлении этанолом / А.Г. Орбиданс, Н.А. Терёхина, Г.А. Терёхин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2013.- Т. XXIII, №1.- С. 58. Приложение № 40. Материалы XVIII Ежегодного конгресса «Гепатология сегодня». - М., 25-27 марта 2013 г.

ОРБИДАНС

Анастасия Георгиевна

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ
ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ**

14.03.04 – токсикология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Подписано в печать 20.10.2013. Формат 60х90/16.
Усл. печ. л.1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 1281**

**Издательство
Пермского национального исследовательского
политехнического университета
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29. к.113.
Тел. (342) 219-80-33.**