

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИСТЕМИ ДИХАННЯ ТВАРИН В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ РЕЦЕПТУРАМИ "СИРЕНЬ", "ЧЕРЕМУХА" НА ФОНІ ВПЛИВУ АЛКОГОЛЮ

О.Є. Левченко, д.мед.н., М.А. Мохорт, д.мед.н.

Українська військово-медична академія, м. Київ

ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України", м. Київ

РЕЗЮМЕ. У статті наведено та оцінено результати вивчення характеру впливу рецептур з подразнюючими речовинами CS та хлорацетофеноном на функцію дихальної системи тварин, у тому числі після перорального введення етилового алкоголю. Показано, що в момент дії іритантів у кроликів швидко розвивається пригнічення вентиляції легень. При легкому ступені отруєння алкоголем зменшується швидкість, ступінь і тривалість пригнічення дихання та вірогідність розвитку апное, але відновлення функції дихання відбувається більш повільно.

Ключові слова: отруйні речовини подразнюючої дії, функція дихання, етиловий спирт.

РЕЗЮМЕ. В статье приведены и оценены результаты изучения характера влияния рецептур с раздражающими веществами CS и хлорацетофеноном на функцию дыхательной системы животных, в том числе после перорального введения этилового алкоголя. Показано, что в момент действия иритантов у кроликов быстро развивается угнетение вентиляции легких. При легкой степени отравления алкоголем уменьшается скорость, степень и длительность угнетения дыхания и вероятность развития апноэ, но восстановление функции дыхания происходит более медленно.

Ключевые слова: отравляющие вещества раздражающего действия, функция дыхания, этиловый спирт.

SUMMARY. In the article the results of study of character of influence of compoundings with the irritating agents CS and chloroacetophenone on the function of the respiratory system of animals and after peroral introduction of ethyl alcohol as well are presented and appraised. It is shown that at the moment of action of irritating agents on rabbit oppression of lungs ventilation develops quickly. Light alcoholic intoxication diminishes speed, degree, duration of breathing oppression, probability of apnoea development, but breathing function recovery takes place more slowly.

Keywords: irritating agents, respiratory function, ethyl alcohol.

У наш час отруйні речовини подразнюючої дії відомі як ефективні засоби деморалізації, залучування, що призначені для попередження та припинення масових цивільних заворушень, а також для індивідуального захисту від агресивних осіб [1, 2].

З'являються нові органічні та неорганічні сполуки з подразнюючими властивостями, але й дотепер актуальним залишається вивчення таких відомих подразнюючих речовин (ПР), як ортохлорбензилденмалондинітрил (CS) та хлорацетофенон (ХАФ), на основі яких створюються рецептури спеціального призначення [3, 4].

Відомо, що речовини подібного типу відносяться до таких, що тимчасово виводять з ладу живий організм. Беззаперечним є й такий факт: необхідно ретельного вивчати характеристики подразнюючих ефектів кожного нового виробу, що містить у якості активного агента будь-який з відомих іритантів.

ПР, впливаючи в мінімальних концентраціях на чутливі нервові закінчення рогівки очей, слизової оболонки верхніх дихальних шляхів,

викликають серйозні порушення фізіологічних функцій організму. Однією з них є функція дихання [5]. Але в наукових джерелах помітно бракує даних щодо стану та динаміки змін системи дихання в умовах інгаляційного впливу ПР, а також аерозолів рідких та твердих рецептур, що виготовлені на їх основі. Крім того, в літературі абсолютно відсутня інформація про характер та ступінь дії ПР на суб'єкти, що знаходяться в стані алкогольного сп'яніння. В той же час, в структурі злочинності високий відсоток становлять насильницькі дії, скоєні у стані сп'яніння.

Мета роботи: визначити та порівняти характер змін функціонального стану дихальної системи за дії аерозолів виробів "Черемуха" та "Сирень" на тварин інтактних та після перорального введення їм етилового алкоголю.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження — токсико-динаміка речовин подразнюючої дії. Предмет дослідження — функціональний стан дихальної системи в умовах інгаляційного впливу рецептур ПР. Використано методи токсикологічні, хімічні,

електрофізіологічні, статистичні. Матеріалами досліджень були статево-зрілі лабораторні тварини, вироби "Черемуха" (містить рідку рецептуру, що виготовлена на основі ХАФ) та "Сирень" (шашки, які містять CS та призначені для піротехнічного застосування і генерації твердого аерозолу).

Досліди виконані з використанням кролів. Кроликів фіксували на спеціальному столику. Потім у камеру для інгаляційних затравок через шлюз поміщали голову тварини та герметизували її в ділянці шиї еластичною манжеткою. Після 30-хвилинної адаптації кроликів до умов досліду у них за допомогою реоплетизмографа РПГ-П-0,2 реєструвалися фонові показники пневмограми. Далі моделювали ураження тварин аерозолями подразнюючих рецептур, що вивчалися [6].

Рідку рецептуру "Черемуха" розпилювали в камері за допомогою генератора аерозолів. Концентрацію активної речовини в 1л повітря камери визначали розрахунковим способом з урахуванням складу рецептур. При цьому створювали концентрацію $3,2 \pm 0,06 \cdot 10^{-1}$ мг/л. Гене-

рацію твердого аерозолю "Сирень" здійснювали шляхом сублімації. Аналітичний контроль кількісного вмісту CS в повітрі камери в ході експериментів проводили за допомогою методу спектрофотометрії. Використано концентрацію $1,5 \pm 0,03 \cdot 10^{-1}$ мг/л.

Стан функції дихання оцінювали за змінами частоти дихання (ЧД), що характеризується кількістю дихальних хвиль на хвилину на пневмограмі; за станом вентиляції легенів, яка визначалася з урахуванням амплітуди дихальних коливань імпедансу (об'єм дихання), хвилинного об'єму вентиляції дихальних коливань імпедансу (ХОВ) [7], що виражали в умовних одиницях. Формування дихальних хвиль реоплетизмограми при зміні електричного опору легенів визначається, головним чином, ступенем розтягування легеневої тканини і воздухонаповнення легенів, що знаходяться в електричному полі між електродами, що дозволяє деяким авторам називати реоплетизмограму легенів "електричною спирограмою" [8]. Показники виражені у відносних величинах, у відсотках до початкових цифр. Вони записувалися і порівнювалися щохвилини протягом затравки ПР, експозиція якої становила 3 хв та після неї. Визначали тривалість порушень і час нормалізації дихальної функції. Крім того, при аналізі пневмограми проводили оцінку дії іритантів за здатністю порушувати ритм дихання і викликати апное. За динамікою змін вказаних показників у кроликів при інгаляційному впливі речовин "Черемуха" та "Сирень" визначали ступінь подразнюючої дії даних сполук.

Таким же чином здійснювалася затравка тварин, попередньо алкоголізованих 40% етиловим спиртом (за 20 хв до початку затравки ПР). Алкоголь у дозі 7,0 мл/кг вводили тваринам внутрішньошлунково. У перерахунку на людину, із застосуванням формули Риболовлева Ю.Р. [9], еквівалентна доза 40% етилового алкоголю дорівнює 2 мл/кг, що відповідає тій, яка викликає легкий-середній ступінь сп'яніння, що характеризується порушенням координації, розладами рухів у людей, а також агресивністю, озлобленістю, що являє небезпеку для оточуючих.

Поводження з тваринами під час експериментів відповідали принципам біоетики, міжнародним вимогам і правилам гуманного ставлення до лабораторних тварин [7, 10].

Результати та їх обговорення

Порівняльна характеристика

впливу виробів "Черемуха" та "Сирень" на алкоголізованих та неалкоголізованих тварин зображена на рис. 1 – 4.

Встановлено, що ураження неалкоголізованих тварин аерозолем рідкої рецептури "Черемуха" швидко

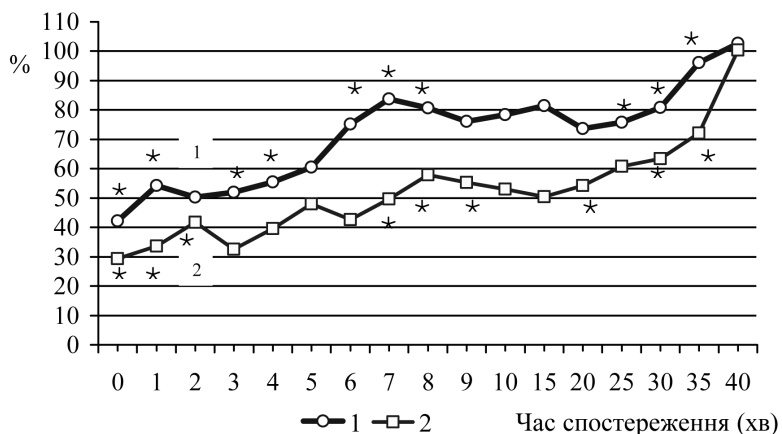


Рис 1. Динаміка змін частоти дихання (ЧД) та вентиляції легень (ХОВ) при інгаляційному ураженні аерозолем "Сирень" алкоголізованих кроликів (1 – ЧД ; 2 – ХОВ ; * – означає $p < 0,05$ при порівнянні показників з такими ж на рис. 2)

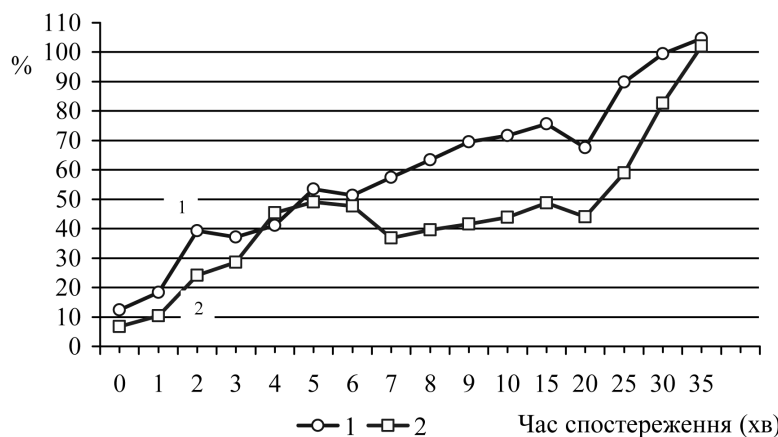


Рис 2. Динаміка змін частоти дихання (ЧД) та вентиляції легень (ХОВ) при інгаляційному ураженні аерозолем "Сирень" неалкоголізованих кроликів (1 – ЧД ; 2 – ХОВ)

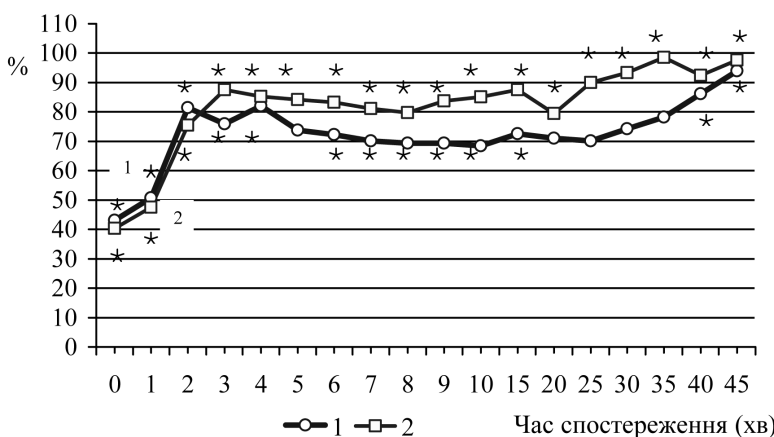


Рис 3. Динаміка змін частоти дихання (ЧД) та вентиляції легень (ХОВ) при інгаляційному ураженні аерозолем "Черемуха" алкоголізованих кроликів (1 – ЧД ; 2 – ХОВ ; * – означає $p < 0,05$ при порівнянні показників з такими ж на рис. 4)

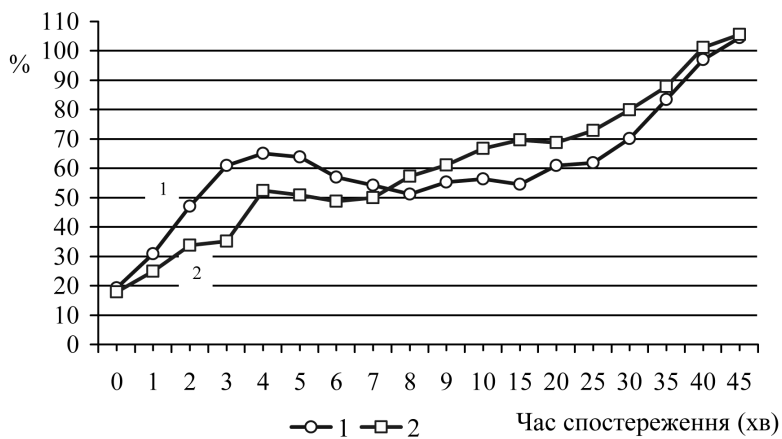


Рис 4. Динаміка змін частоти дихання (ЧД) та вентиляції легень (ХОВ) при інгаляційному ураженні аерозолем "Черемуха" неалкоголізованих кроликів (1 – ЧД; 2 – ХОВ)

викликає дисрегуляцію ритму, ЧД, а у 5 кроликів цьому передують короткочасне апное. Такий же характер змін дихання спостерігався і при впливі виробу "Сирень": рефлекторна зупинка дихання відзначалася у 7 тварин, тобто в 1,4 раза частіше. Апное змінювалося на аритмічним поверхневим диханням.

Виявлені на початку дії іритантів дисрегуляції дихальної функції можуть реалізуватись шляхом вираженого подразнення трійчастого нерва, коли порушення дихання виникають як рефлекторні реакції [11]. Імпульси, що розповсюджуються по волокнах трійчастого нерва, спричиняють гальмівний вплив на дихальний центр. Саме таким механізмом можна пояснити розвиток апное, зменшення вентиляції легень, ЧД. Глибина пригнічення функції дихання показала залежність від сили та тривалості подразнюючої дії.

Не виключається можливість розвитку рефлексів-антагоністів з верхніх та нижніх відділів дихальних шляхів [12]. Більш глибоке проникнення аерозольних частинок ПР у дихальні шляхи, можливо, стимулює легеневі рецептори, що здатні викликати бронхоспазм та пригнічення дихання. Ефект бронхоконстрикції виникає при стимуляції J-рецепторів легень, що може відбуватись через вплив ПР, виділення при цьому біологічно активних речовин та набрякості інтерстиціальної тканини легень [13].

Висловлюються припущення про зниження під впливом периферичних подразнень чутливості дихального центру до фізіологічного

збудника — CO_2 . Відомо також, що подразнення парасимпатичних волокон знижує чутливість до хеморецепторів каротидної зони [14, 15].

Введення тваринам алкоголю змінювало картину дисрегуляції дихання на момент впливу іритантів. Так, вірогідність виникнення і тривалість апное зменшувалася. Апное при генерації аерозолів "Сирень" та "Черемуха" у алкоголізованих тварин реєструвалося відповідно у 4 та 3 кроликів з 12 істот групи, тобто в 1,8 і 1,7 раза рідше, а його тривалість зменшувалася відповідно в 1,8 та в 2,0 рази у порівнянні з неалкоголізованими біооб'єктами. Проте при ураженні рецептурою "Сирень" зупинка дихання була тривалішою.

Зменшення глибини та швидкості розвитку рефлекторного пригнічення іритантами дихання, частоти появи апное в алкоголізованих кроликів, пояснюється знеболюючою, антистресовою дією етанолу.

Перші ритмічні дихальні рухи при застосуванні рецептур "Черемуха" та "Сирень" з'являються через $21,4 \pm 2,8$ с та $45,8 \pm 2,3$ с у неалкоголізованих тварин і відповідно через $11,7 \pm 1,5$ з с та $24,4 \pm 3,6$ с у алкоголізованих кроликів. Отже, за будь-якого фізіологічного стану, період початкового максимального пригнічення частоти, глибини і ритму дихання є тривалішими після дії речовиною "Сирень".

До кінця 1 хв показники частоти дихальних рухів та вентиляції легень понижені при генерації аерозолу "Черемуха" відповідно до 30,8% та 24,8% у істот без впливу алкоголю і до 50,7% та 47,5% у

сп'янілих тварин. При сублімації рецептури "Сирень" відповідні відносні величини становлять 18,4%, 10,4%, 54,3% та 33,6%. Очевидно, що введення тваринам алкоголю зменшує глибину первинного пригнічення легеневої вентиляції в 1,7-1,9 раза та в 3,0-3,2 раза при застосуванні аерозолів "Черемуха" та "Сирень" відповідно. Більш виражену дію на систему дихання спричиняла рецептура "Сирень".

Динаміка зміни ступеня вентиляції легень та частоти дихальних рухів мала свої кількісні та якісні особливості, залежала від типу використаної рецептури і фізіологічного стану піддослідних тварин.

Загальним є хвилеподібний перебіг процесу відновлення: періоди гіпервентиляції чергувалися з тимчасовими проміжками пригнічення дихання різного ступеня.

Наприклад, перший пік кривої вентиляції та ЧД після ураження рецептурою "Черемуха" визначається на 3-4 хв, становлячи 52,4% та 65,1% у неалкоголізованих, 85,3% та 82,0% у алкоголізованих істот. Причому у сп'янілих тварин в цей час спостерігається перехрещення графіків. Далі поступовий підйом кривої вентиляції супроводжується плавним зниженням до 10 хв ЧД до 68,4%, що свідчить про гіпервентиляцію легень переважно за рахунок збільшення глибини дихання. Починаючи з 10 хв, частота дихання поволі поверталася до початкової. Другий і третій пік підйому кривої вентиляції зареєстрований на 15 (87,5%) і 35 (98,5%) хв. Зниження кривої визначалося на 20 хв (79,4%) та 40 хв (92,5%). У періоди максимального підйому хвиль графіка легеневої вентиляції відстань між лінією, яка характеризує ЧД, зростала, що також вказує на переважне збільшення дихального об'єму в порівнянні з ЧД. Відновлення вентиляції легень і частоти дихання до початкового рівня зафіксоване відповідно на 48 та 50 хв.

У неалкоголізованих тварин спостерігався інший характер співвідношення показників графіків, що описувались. Так, після підйому до 4 хв кривих легеневої вентиляції і ЧД відзначено їх зниження до 7-8 хв до 50,0% та 51,2% відповідно, а потім — значне збільшення легеневої вентиляції при ЧД,

яке мало змінюється, що свідчить про збільшення екскурсії грудної клітини. Відновлення функції дихання тривало до 15 хв. А потім підйом кривих легеневої вентиляції і дихальних рухів відбувався практично одночасно. Повернення до початкового рівня ЧД та показника легеневої вентиляції зафіксоване на 42 і 40 хв, тобто швидше, ніж у алкоголізованих тварин.

У результаті ураження рецептурою "Сирень", після описаного більш вираженого, ніж при дії речовини "Черемуха" пригнічення функції дихальної системи з тривалим апное, у неалкоголізованих біооб'єктів визначається значний підйом графіка вентиляції легенів до 49,1% до 5 хв. Причому на 3-4 хв він перетинає лінію, що характеризує стан ЧД, яка зростає плавніше. Це підкреслює розвиток компенсаторної гіпервентиляції, пов'язаної з почастищенням і особливо з поглибленням дихання. Проте з 6 по 7 хв із збільшенням частоти дихальних рухів крива вентиляції різко знижується до 36,8%, що свідчить про зниження дихального об'єму. У подальшому ці два графіки йдуть майже паралельно один до одного, при цьому крива вентиляції, — хвилеподібно піднімаючись на 15 хв до 48,7% і знижуючись на 20 хв до 44,0%. Починаючи з 20 хв, лінії кривих зближуються, що свідчить про поглиблення дихання поряд з його почастищенням. Підвищення до початкових величин вентиляції і ЧД спостерігається відповідно на 35 і 31 хв, тобто декілька раніше, ніж в експериментах з "Черемухой". Причому глибина дихання при подразнюючій дії рецептури "Сирень" відновлюється

пізніше, ніж його частота, а ураження речовиною "Черемуха" показало зворотну динаміку.

В алкоголізованих тварин, що піддалися дії димом виробу "Сирень", форми кривих, що характеризують легеневу вентиляцію і ЧД, практично повторюються. Деяке збільшення лінійного проміжку між ними з 5 по 15 хв свідчить про перевагу ЧД в механізмі відновлення вентиляції легенів. Надалі скорочення відстані між кривими говорить про зростання поряд з ЧД і дихального об'єму.

Також спостерігається хвилеподібний характер підйому кривої вентиляції: фази підйому на 2 (до 41,7%), 5 (до 47,9%) та 8 (до 57,9%) хв змінювались періодами зниження на 3 (до 32,6%), 6 (до 42,7%) та 15 (до 50,4%) хв. Повернення легеневої вентиляції та ЧД до вихідних рівнів зафіксовано відповідно на 40 та 38 хв, тобто пізніше, ніж у неалкоголізованих тварин, але дещо раніше, ніж у алкоголізованих етанолом біооб'єктів після ураження "Черемухой".

Особливості відновлення легеневої вентиляції після припинення контакту з іритантами можна пояснити розвитком гіпоксії на період впливу ПР, яка в подальшому, мабуть, стимулює компенсаторну гіпервентиляцію. Чутливість дихального центру до CO₂, мабуть, поступово відновлюється, повільно зменшується ступінь вираженості бронхоспазму.

Більш повільне, в умовах алкогольної інтоксикації, відновлення після ураження ПР зовнішнього дихання та пізніше повернення його

показників до вихідних цифр пов'язане, швидше за все, з впливом етилового спирту на нервові та гуморальні механізми регуляції дихальної функції.

Висновки

1. Внаслідок подразнюючого впливу рецептур "Сирень" та "Черемуха" в аерозольному стані у тварин швидко розвивається пригнічення вентиляції легень, яке полягає в рефлекторній зупинці та порушенні ритму, частоти та глибини дихання. Причому речовина "Сирень" володіє меншим латентним періодом дії, викликає глибші розлади дихання і характеризується тривалим початковим періодом його дисрегуляції.
2. Алкоголізація тварин подовжує прихований період, зменшує ступінь і тривалість пригнічення дихання та вірогідність розвитку апное. Однак перевага подразнюючого потенціалу рецептури "Сирень" над рецептурою "Черемуха" зберігається.
3. Відновлення функції дихання носять хвилеподібний характер; періоди гіповентиляції змінюються проміжками компенсаторної гіпервентиляції, яка особливо виражена після первинного пригнічення дихання. Повернення показників легеневої вентиляції до вихідних рівнів відбувається швидше у неалкоголізованих тварин. У той же час, незважаючи на більшу ступінь пригнічення дихання при ураженні речовиною "Сирень", нормалізація порушеної функції реєструється раніше, ніж після затравок рецептурою "Черемуха".

ЛІТЕРАТУРА

1. Ballantyne B. Medical management of the traumatic consequences of civil unrest incidents: causation, clinical approaches, needs and advanced planning criteria / B. Ballantyne // *Toxicol. Rev.* — 2006. — V. 25, № 3. — P. 155-197.
2. Public health response to biological and chemical weapons. WHO guidance. — World Health Organization, 2001. — 83 p.
3. Recer G.M. An evaluation of the relative potential public health concern for the self-defense spray active ingredients oleoresin capsicum, o-chlorobenzylidene malononitrile, and 2-chloroacetophenone / G.M. Recer, T.B. Johnson, A.K. Gleason // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* — 2002. — V. 36, № 1. — P. 1-11.
4. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко- Санкт-Петербург : Фолиант, 2004. — 720 с.
5. Olajos E.J. Riot control agents: issues in toxicology, safety, and health / E.J. Olajos, Stopford W. — NW : CRC Press, 2004. — 368 p.
6. Методологія проведення експериментальних досліджень з медикотоксикологічної оцінки отруйних речовин подразнюючої дії : методичні рекомендації / [О.Є. Левченко, М.А. Мохорт, Н.М. Серединська та ін.]. — К. : УВМА, 2009. — 80 с.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / [за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова]. — К. : Авіцена, 2001. — 528 с.
8. Клиническая реография / [под ред. В.Г. Шершнева]. — К. : Здоров'я, 1977. — 168 с.

9. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513-1516.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg : Council of Europe, 1986. — 53 p.
11. Alarie Y. Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals / Y. Alarie // Toxicol. appl. pharmacol. — 1973. — V. 25, № 1. — P. 101-110.
12. Ильяшенко К.К. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях / К.К. Ильяшенко, Е.А. Лужников. — М. : Медпрактика, 2004. — 176 с.
13. Гриппи М.А. Патофизиология легких / М.А. Гриппи; пер. с англ. Ю.М. Шапкайца [под ред. Ю. В. Наточина.] — 2-е изд., испр. — М. : Бином, 2008. — 304 с.
14. Руководство по клинической физиологии дыхания / [под ред. Л.Л. Шика]. — Л. : Медицина, 1980. — 380 с.
15. Сафронов В.А. Нейрофизиология дыхания / В.А.Сафронов, В.А. Ефимов, А.А. Чумаченко — М. : Медицина, 1980. — 224 с.

Надійшла до редакції 11.10.2010 р.