

А.Н. Гребенюк, В.Л. Рейнюк, А.Е. Антушевич,  
Д.А. Халютин, А.М. Маркосян

## Эффективность нейропептида и гепатопротекторов пептидной и непептидной природы в терапии острых крайне тяжелых отравлений этиловым спиртом

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

**Резюме.** Представлена сравнительная оценка эффективности нейропептида семакс, гепатопротекторов с пептидным компонентом моликсан и непептидной природы гептрал при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом по показателям суточной выживаемости, средней продолжительности жизни, неврологическому статусу, состоянию некоторых витальных функций организма. Этанол в виде 40% раствора вводили внутривенно в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub> и 2 ЛД<sub>50</sub> (12 и 16 г/кг), семакс – интраназально в дозе 3 мг/кг, моликсан – внутривенно в дозе 30 мг/кг, гептрал – внутривенно в дозе 35 мг/кг. Эффективность препаратов оценивали при профилактической (однократно за 1 ч до этанола), лечебно-профилактической (за 1 ч до и сразу после введения этанола), ранней лечебной (сразу после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток) и отсроченной лечебной (через 30 мин после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток) схемах применения. Установлено, что при интоксикации, вызванной введением 1,5 ЛД<sub>50</sub> этанола, профилактическое применение моликсана и комбинации моликсана с семаксом значимо снижало степень тяжести отравления, уменьшало количество животных, находившихся в терминальной коме в 4,9 и 2,5 раза соответственно, увеличивало выживаемость крыс на 66%. При лечебно-профилактическом применении моликсана, семакса и их комбинации выживаемость крыс была такая же, как и в случае применения гептрала. При раннем лечебном применении моликсана, а также при отсроченном лечебном применении моликсана с семаксом выживаемость отравленных крыс повышалась на 66%, при этом гептрал был не эффективен. При введении этанола в дозе 2 ЛД<sub>50</sub> ни один из исследованных препаратов не оказал влияния на выживаемость отравленных крыс. Однако в отличие от гептрала моликсан, семакс и их комбинация при профилактическом, лечебно-профилактическом и раннем лечебном применении способствовали увеличению средней продолжительности жизни погибших от введения 2 ЛД<sub>50</sub> этанола крыс в 2,5–7,8 раза.

**Ключевые слова:** отравление, этанол, выживаемость, профилактика, лечение, моликсан, семакс, гептрал, кома.

**Введение.** Средний уровень потребления алкоголя взрослыми гражданами Российской Федерации в последние годы колеблется от 14 до 18 л чистого этанола в год в расчете на 1 человека, без учёта сопоставимого потребления суррогатного алкоголя и медицинских настоек [5, 10]. В структуре отравлений этанолом важное место занимают тяжёлые и крайне тяжёлые степени отравления, которые являются одной из значимых причин повышенной смертности населения России [4]. Особенностью таких отравлений в воинских коллективах является их групповой характер и тяжелое течение.

Этанол и продукт его биотрансформации ацетальдегид обладают выраженным нейротропным действием [3, 11, 13]. Вследствие этого острая интоксикация этанолом характеризуется психическими, вегетативными, неврологическими расстройствами и метаболическим ацидозом. Основой этих нарушений являются неэлектролитное действие этанола, дисбаланс между стимулирующими и тормозными медиаторными системами. Последний обусловлен влиянием этилового спирта, гамма-аминомасляной кислоты, глутамат-, серотонинэргических структур мозга и нарушени-

ем окисленных никотинамидадениндинуклеотид-зависимых процессов ресинтеза аденозинтрифосфата в нервных клетках [10, 14]. В формировании токсических эффектов этанола большое значение имеет также его влияние на печень [3, 13].

Существующие схемы лечения при крайне тяжёлых отравлениях этанолом показали невысокую эффективность, поэтому необходим поиск лекарственных средств среди фармакологических групп препаратов, которые ранее не применялись при такой степени тяжести отравления этанолом. Исходя из двух основных механизмов токсического действия этанола (нейро- и гепатотоксического) лечебные мероприятия можно направить на устранение этих эффектов как в токсикогенную, так и в соматогенную фазу интоксикации. Препаратами выбора могут быть пептиды, показавшие высокую эффективность при лечении критических состояний организма, сопровождающихся нарушением деятельности центральной нервной системы и печени [1]. Они обладают хорошей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер, малыми эффективными дозами, возможностью неинвазивного применения, отсутствием феноменов привыкания, лекарствен-

ной зависимости и отмены, большой длительностью действия (часы и даже сутки), возможностью профилактического применения [8, 12]. Примерами таких препаратов могут служить пептид с нейропротекторным действием семакс и пептидный препарат с гепатопротекторным действием моликсан.

**Цель исследования.** Сравнить эффективность пептидных препаратов с нейро- (семакс) и гепатопротекторной (моликсан) активностью и непептидного гепатопротектора (гептрал) при острых крайне тяжёлых отравлениях этиловым спиртом у крыс.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования выполнены на 240 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г, полученных из питомника Российской академии медицинских наук «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в однополых группах в условиях вивария, не более 5 особей в одной клетке при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8,00–20,00 при температуре  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . За сутки до эксперимента животных не кормили. Экспериментальные исследования проводили в осенне-зимний период. При проведении исследований выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [7].

В качестве токсиканта использовали 40% этанол, который вводили внутривенно при помощи зонда в дозе  $1,5 \text{ ЛД}_{50}$  (12,0 г/кг) и в дозе  $2 \text{ ЛД}_{50}$  (16,0 г/кг); в связи с большим объемом вводимого раствора указанную дозу делили поровну на два введения через 15 мин.

В качестве изучаемых средств фармакологической коррекции клинических проявлений острой крайне тяжелой интоксикации этанолом использовали пептидный препарат семакс, гепатопротектор с пептидным компонентом моликсан и гепатопротектор непептидной природы гептрал.

Семакс представляет собой оригинальный синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адренкортикотропного гормона (АКТГ 4-10: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), полностью лишенный гормональной активности. В эксперименте использовали семакс в виде 1% раствора назальных капель производства закрытого акционерного общества «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген». Препарат вводили интраназально при помощи биохимической пипетки в дозе 3 мг/кг в объеме 30 мкл на 100 г массы тела животного. Животные контрольной группы в том же объеме интраназально получали физиологический раствор.

Моликсан – препарат глутатиона, обладающий гепатопротекторной, противовирусной, антицирротической и токсикомодифицирующей активностью. Представляет собой органическую соль, включающую инозин (пуриновый компонент) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидный компонент) в соотно-

шении 1:1. В эксперименте использовали субстанцию препарата (закрытое акционерное общество «Фарма ВАР»), которую разводили в физиологическом растворе и вводили в виде 0,3% раствора внутривенно в дозе 30 мг/кг в объеме 1 мл на 100 г массы тела животного. Контрольная группа животных в том же объеме внутривенно получала физиологический раствор.

Гептрал – гепатопротектор, обладающий детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. Представляет собой лиофилизированный порошок адеметионина 1,4-бутандисульфат для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 400 мг в комплекте с растворителем (производство «Abbott S.p.A.»). Препарат вводили в виде 0,35% раствора внутривенно в дозе 35 мг/кг в объеме 1 мл на 100 г массы тела животного. Крысам контрольной группы в том же объеме внутривенно вводили физиологический раствор.

В эксперименте использованы четыре схемы введения препаратов: профилактическая – однократно за 1 ч до введения этанола; лечебно-профилактическая – за 1 ч до и сразу после введения этанола; раннее лечение – сразу после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток; отсроченное лечение – через 30 мин после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток.

Эффективность препаратов оценивали путем изучения 3-суточной выживаемости, средней продолжительности жизни (СПЖ) погибших крыс, показателей неврологического статуса, некоторых витальных функций организма – частоты дыхательных движений (ЧДД) и температуры тела ( $^\circ\text{C}$ ).

Экспертную оценку неврологического статуса проводили путём определения степени угнетения функционирования центральной нервной системы (ЦНС): 1) физиологическая норма; 2) оглушение; 3) сопор; 4) кома поверхностная; 5) кома глубокая; 6) кома терминальная. В целом подобная градация соответствует состояниям, выделяемым в клинике у человека [2].

Для состояния, которое оценивали как «оглушение», было характерно снижение двигательной активности, положение на животе или на боку, снижение поисковой реакции при переносе из клетки на поверхность, сохранение или замедление рефлекса переворачивания, атаксия, координированная защитная реакция на боль, выраженный рефлекс сгибания конечности. Животное точно локализовывало место раздражения, реакция на пищевой раздражитель была снижена, а аудиомоторная реакция сохранена. При «сопоре» животное лежало в клетке, при взятии на руки были возможны нецеленаправленные движения, отмечалась гипотония мышц, при нанесении болевых раздражений возникали направленные на их устранение координированные защитные движения с поворотом туловища в сторону раздражения, аудиомоторная реакция в основном

сохранена, выявлялись корнеальные, глоточные и зрачковые рефлексы. Для «поверхностной комы» было характерно боковое положение или положение на животе, отсутствие двигательной активности при взятии на руки, снижение тонуса мышц (атония) и болевой реакции на сжатие лапы или хвоста, сохранение корнеального рефлекса и снижение глоточного рефлекса. Отмечалось урежение ЧДД. «Глубокая кома» характеризовалась отсутствием роговичного рефлекса, болевой чувствительности и рефлекса сгибания конечностей, снижением или отсутствием глоточного рефлекса, выраженным уменьшением ЧДД и ЧСС. Проявлениями «терминальной комы» были отсутствие всех исследуемых рефлексов, замедление или отсутствие реакции зрачков на свет, резко выраженные нарушения витальных функций (расстройства ритма и частоты дыхания или апноэ, патологическое дыхание, снижение ЧСС и аритмии) [2].

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с вычислением среднего значения показателя и его ошибки. Достоверность различий средних значений показателей выживаемости оценивали с использованием точного метода Фишера, показателей средней продолжительности жизни погибших животных – по t-критерию Стьюдента. Вероятность ошибки  $p \leq 0,05$  считали достаточной для статистической значимости различий.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что семакс, моликсан и гептрал в различной степени защищали отравленных этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub> животных, а выраженность эффекта зависела от схемы введения препаратов.

Так, при профилактическом применении препаратов наиболее выраженным действием обладал моликсан и комбинация моликсана с семаксом. Применение этих препаратов позволяло увеличить выживаемость отравленных животных в три раза по сравнению с

контролем, а также сократить количество животных, находившихся в терминальной коме, в 5,5 и в 2,8 раза соответственно (табл. 1). Профилактическое применение гептрала также способствовало значимому повышению выживаемости крыс с тенденцией снижения тяжести их состояния.

При использовании лечебно-профилактической схемы все вводимые препараты значимо увеличивали выживаемость крыс до 83%, а комбинация моликсана с семаксом до 100%. В группах с применением семакса и комбинации семакса с моликсаном наблюдалось значимое снижение количества крыс, находившихся в терминальной коме. Совместное применение пептидных препаратов с нейро- и гепатопротекторной активностью по этой схеме предотвращало гибель животных в течение 3 суток наблюдения. При раннем лечебном применении препаратов наиболее выраженным защитным действием обладал моликсан, при использовании которого количество выживших животных по сравнению с контролем возрастало в три раза. При введении препаратов с началом лечения через 30 минут после интоксикации значимый результат по выживаемости животных показала только комбинация моликсана с семаксом, повысив выживаемость крыс в три раза по сравнению с контрольной группой.

Наиболее благоприятное влияние на неврологический статус крыс при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub> оказали профилактическая и лечебно-профилактическая схемы введения препаратов. Семакс, моликсан, комбинация семакса с моликсаном минимум в два раза увеличивали время наступления оглушения, сопора и поверхностной комы. Эти результаты значимо отличались не только от контрольной группы, но и от группы с введением гептрала. Менее эффективными были схемы лечения с ранним и отсроченным на 30 мин началом введения препаратов (табл. 2).

Применение всех исследуемых препаратов благо-

Таблица 1

**Влияние моликсана, семакса и гептрала при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub> при 3 суточном наблюдении, М±m<sub>x</sub>**

Препарат	Количество животных, абс (%)							
	в терминальной коме	выживших	в терминальной коме	выживших	в терминальной коме	выживших	в терминальной коме	выживших
	за 1 ч до этанола		за 1 ч до и сразу после этанола		сразу после этанола		через 0,5 ч после этанола	
Физиологический раствор	5(83±17)	1(17±17)	5(83±17)	1(17±17)	5(83±17)	1(17±17)	5(83±17)	1(17±17)
Моликсан	1(17±17)*	5(83±17)*	3(50±22)	5(83±17)*	4(67±21)	5(83±17)*	3(50±22)	3(50±22)
Семакс	3(50±22)	4(67±21)	2(33±21)*	5(83±17)*	4(67±21)	3(50±22)	3(50±22)	3(50±22)
Моликсан + Семакс	2(33±21)*	5(83±17)*	2(33±21)*	6(100±17)*	4(67±21)	2(33±21)*	3(50±22)	5(83±17)*
Гептрал	3(50±22)	5(83±17)*	3(50±22)	5(83±17)*	4(67±21)	3(50±22)	5(83±17)	1(17±17)

**Примечание:** \* – различия с группой животных, получавшей физиологический раствор (точный критерий Фишера),  $p \leq 0,05$ ; n=6 в каждой группе.

Таблица 2

**Влияние моликсана, семакса и гептрала на время наступления оглушения, сопора и терминальной комы при острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub>, мин (M±m<sub>x</sub>)**

Препарат	Неврологический статус	За 1 ч до этанола	За 1 ч до и сразу после этанола	Сразу после этанола	Через 0,5 ч после этанола
Физиологический раствор	Оглушение	5,0±0,3	5,0±0,3	5,0±0,3	5,0±0,3
	Сопор	15,2±1,2	15,2±1,2	15,2±1,2	15,2±1,2
	Поверхностная кома	27,2±2,2	27,2±2,2	27,2±2,2	27,2±2,2
Моликсан	Оглушение	10,8±0,9'	10,8±1,6'	14,2±1,2*#	6,3±0,7
	Сопор	36,3±1,9*#	33,3±1,1*#	29,7±1,4*#	22,2±0,9'
	Поверхностная кома	42,2±2,2*#	43,8±1,4*#	33,5±1,2'	38,3±2,3'
Семакс	Оглушение	15,7±0,2*#	17,8±5,0*	18,2±1,2*#	6,3±0,4'
	Сопор	24,2±1,3'	38,7±1,4*#	24,8±1,5*#	24,0±1,6'
	Поверхностная кома	46,2±1,0*#	46,2±1,0*#	48,5±1,1*#	42,0±1,9'
Моликсан + Семакс	Оглушение	17,2±0,8*#	14,0±1,9'	11,8±0,5*#	4,5±0,6
	Сопор	27,5±0,4*#	26,8±0,9*#	28,3±0,8*#	30,3±1,3*#
	Поверхностная кома	32,3±1,6	45,3±1,7*#	42,0±0,7*#	33,3±1,2'
Гептрал	Оглушение	8,7±1,85	14,8±1,2'	4,2±0,3	4,7±0,9
	Сопор	21,8±1,3'	20,2±1,0'	16,8±0,5	23,3±1,7'
	Поверхностная кома	31,8±4,1	31,3±3,7	35,5±1,6'	38,3±1,5'

**Примечание:** \* – различия с группой, животным, получавшей физиологический раствор; # – с группой, получавшей гептрал (t-критерий Стьюдента), p<0,05; n=6 в каждой экспериментальной группе.

приятно влияло на поддержание температуры тела и количество дыхательных движений (табл. 3). Наиболее эффективное действие в отношении поддержания витальных функций, по сравнению с группой контроля, показали семакс, моликсан и их комбинация.

При дозе этанола 2 ЛД<sub>50</sub> в течение первых суток погибли все животные контрольной и экспериментальной групп. При этом время наступления поверхностной комы у крыс значительно отодвигалось при применении всех препаратов по первым трем схемам. Наиболее выраженный эффект был зарегистрирован

при раннем лечебном применении семакса и его комбинации с моликсаном. Поверхностная кома у этой группы животных наступала в 5–7 раз позже, чем в контрольной группе (табл. 4).

Профилактическое применение моликсана, семакса, комбинации моликсана с семаксом, кроме того, значительно увеличивало среднюю продолжительность жизни погибших от интоксикации этанолом в дозе 2 ЛД<sub>50</sub> крыс (в 6, 7 и 5 раз соответственно), в отличие от гептрала, который существенно не влиял на этот показатель.

В целом, семакс, моликсан и их комбинация при

Таблица 3

**Влияние моликсана, семакса и гептрала на ЧДД и температуру тела крыс через 1 ч после начала острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub>, M±m<sub>x</sub>**

Препарат	За 1 ч до этанола		За 1 ч до и сразу после этанола		Сразу после этанола		Через 0,5 ч после этанола	
	ЧДД за 1 мин.	температура тела, °C	ЧДД за 1 мин.	температура тела, °C	ЧДД за 1 мин.	температура тела, °C	ЧДД за 1 мин.	температура тела, °C
Физиологический раствор	59±1,1	32,4±0,5	59±1,1	32,4±0,5	59±1,1	32,4±0,5	59±1,1	32,4±0,5
Моликсан	94±1,4*#	34,8±0,3'	92,6±1,7*#	34,8±0,1,0'	83±1,2*#	35±0,4'	72,5±1,5*#	33,5±0,4
Семакс	86±1,2*#	35,0±0,2*#	80,6±0,8*#	35,4±0,1'	97,3±1,7*#	35,3±0,3'	65±1,34'	34±0,2*#
Моликсан + Семакс	87±2,1'	35,1±0,2*#	90±2,7*#	35,5±0,2'	86±2,3*#	35±0,1'	66±1,7'	34,1±0,1*#
Гептрал	79±2,3'	33,6±0,4	64,8±1,7'	34,8±0,3	69±1,5'	34,8±0,2'	62±1,5	32,6±0,3

**Примечание:** \* – различия с группой, получавшей физиологический раствор; # – с группой получавшей гептрал (t-критерий Стьюдента), p<0,05; n=6 в каждой экспериментальной группе.

Таблица 4

**Влияние моликсана, семакса и гептрала на время наступления поверхностной комы и среднюю продолжительность жизни крыс при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом в дозе 2 ЛД<sub>50</sub>, M±m<sub>x</sub>**

Препарат	За 1 ч до этанола		За 1 ч до и сразу после этанола		Сразу после этанола		Через 0,5 ч после этанола	
	время наступления поверхностной комы, мин	СПЖ, ч	время наступления поверхностной комы, мин	СПЖ, ч	время наступления поверхностной комы, мин	СПЖ, ч	время наступления поверхностной комы, мин	СПЖ, ч
Физиологический раствор	4,5±0,6	2,0±0,4	4,6±0,4	1,7±0,5	4,3±0,4	2,1±0,3	4,1±0,4	2,0±0,45
Моликсан	15,0±1,5*	13,1±4,7*	12,0±0,8*	6,7±2,2*	18,8±1,0*	9,4±3,1*	8,8±1,0*	12,9±4,0**
Семакс	16,3±2,4*	15,5±5,4*	12,7±1,9*	4,3±1,8	29,1±0,2*	9,1±2,6*	-	4,1±1,4
Моликсан + Семакс	14,5±2,3*	10,9±1,1*	13,8±1,8*	10,4±2,7*	27,5±0,8*	11,4±4,0*	21,8±0,9*	3,9±2,7
Гептрал	14,2±1,9*	5,9±2,6	20,3±2,8*	5,5±2,6	24,3±1,5*	7,9±4,5	8,0±0,9	2,6±1,4

**Примечание:** \* – различия с группой животных, получавшей физиологический раствор; # – с группой животных, получавшей гептрал (t-критерий Стьюдента), p<0,05; n=6 в каждой экспериментальной группе.

применении до начала и в ранние сроки интоксикации этанолом крайне тяжелой степени были более эффективны, чем гептрал. Животные, получавшие семакс, моликсан и их комбинацию, сохраняли постоянную температуру тела и ЧДД, у них позже наступало угнетение функций ЦНС, а степень угнетения была менее выражена (см. табл. 1–4). В конечном итоге, положительное влияние препаратов на витальные функции и неврологический статус отравленных этанолом крыс привело к увеличению средней продолжительности жизни в 2,5–7,5 раза (при дозе этанола 2 ЛД<sub>50</sub>) и повышению выживаемости животных до 83–100% (при дозе этанола 1,5 ЛД<sub>50</sub>).

Механизм действия семакса может быть связан с влиянием на текучесть синаптических мембран, модуляцию рецепторных функций, процессы фосфорилирования белков, торможением активации микроглии и избыточного синтеза нейротоксичных цитокинов. Кроме того семакс обладает самостоятельным нейротрофическим эффектом [1, 9]. Лечебные эффекты моликсана, вероятно, связаны с его цитопротекторной активностью. Показано, что пептидная (глицил-цистеинил-глутамат динатрия) и непептидная компонента (инозин) моликсана индуцируют синтез ферментов детоксикации ксенобиотиков, повышая устойчивость гепатоцитов к действию этанола, увеличивает способность гепатоцитов к детоксикации токсичных продуктов метаболизма этанола, активирует реакции их нейтрализации и выделения [6]. Вероятно, поэтому при лечебных схемах применения моликсан показал эффективность, не уступающую классическому гепатопротектору непептидной природы гептралу.

Сочетание нейро- и цитопротекторных механизмов может также объяснить высокую лечебную эффективность комбинированного применения семакса и моликсана при интоксикации этанолом.

Таким образом, полученные результаты свидетель-

ствуют о перспективности дальнейшего изучения пептидов в качестве новых эффективных средств лечения острых крайне тяжелых отравлений этанолом.

### Выводы

1. При интоксикации, вызванной введением 1,5 ЛД<sub>50</sub> этанола, профилактическое применение моликсана и комбинации моликсана с семаксом значительно снижало степень тяжести отравления, уменьшало количество животных, находившихся в терминальной коме, увеличивало выживаемость крыс на 66%. При лечебно-профилактическом применении моликсана, семакса и их комбинации выживаемость крыс была такая же, как и в случае применения гептрала. При раннем лечебном применении моликсана, а также при отсроченном лечебном применении моликсана с семаксом выживаемость отравленных крыс повышалась на 66%, при этом гептрал был неэффективен.

2. При введении этанола в дозе 2 ЛД<sub>50</sub> ни один из исследованных препаратов не оказал влияния на выживаемость отравленных крыс. Однако в отличие от гептрала моликсан, семакс и их комбинация при профилактическом, лечебно-профилактическом и раннем лечебном применении способствовали увеличению средней продолжительности жизни погибших от введения 2 ЛД<sub>50</sub> этанола крыс в 2,5–7,8 раза.

### Литература

1. Башарин, В.А. Нейропептиды и субстраты энергетического обмена в терапии тяжелых отравлений депримирующими веществами (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Башарин. – СПб.: ВМедА, 2011. – 40 с.
2. Бонитенко, Е.Ю. Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте / Е.Ю. Бонитенко [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2010. – № 3. – С. 300–304.
3. Маркизова, Н.Ф. Спирты / Н.Ф. Маркизова [и др.]. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2004. – 112 с.
4. Немцов, А.В. Алкогольная история России: новейший период /

- А.В. Немцов. – М.: Книжный дом «Либроком», 2009. – 320 с.
5. Осыченко, А.С. Особенности статистических данных отравлений алкоголем / А.С. Осыченко, А.Д. Донника // Adv. curr. nat. sci. – 2011. – № 8. – С. 128–130.
  6. Пат. № 2178710 Российская Федерация, МПК 7А 61К 38/08 А. Индивидуальные вещества, полученные на основе химического взаимодействия дисульфидсодержащих пептидов с производными пуриновых или пиримидиновых оснований, фармацевтические композиции и препараты на их основе, способы их применения для лечения инфекционных заболеваний и профилактики осложнений / Л.А. Кожемякин, А.Л. Кожемякин; опубл. 08.02.2001, БИ № 02.
  7. Хельсинская декларация. Всемирная медицинская ассоциация. – М., 2001. – 52 с.
  8. Шабанов, П.Д. Психофармакология / П.Д. Шабанов. – СПб: Элби-СПб, 2008. – 416 с.
  9. Шабанов, П.Д. Фармакология пептидных препаратов / П.Д. Шабанов // Мед. акад. журн. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 3–23.
  10. Hipolito, L. Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update / L. Hipolito, M.J. Sanchez, A. Polache // Curr. drug metab. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 716–727.
  11. Peana, A.T. Key role of ethanol-derived acetaldehyde in the motivational properties induced by intragastric ethanol / A.T. Peana, P. Enrico, A.R. Assaretti // Alcohol. clin. exp. res. – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 249–258.
  12. Sewald, N. Peptides: chemistry and biology / N. Sewald, H. Jakubke. – Wiley-VCH, 2002. – 543 p.
  13. Vonghia, L. Acute alcohol intoxication / L. Vonghia, L. Leggio, A. Ferrulli // Eur. j. intern. Med. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 561–567.
  14. Wrona, M.Z. Putative oxidative metabolites of 1-methyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline of potential relevance to the addictive and neurodegenerative consequences of ethanol abuse / M.Z. Wrona, J. Waskiewicz, Q.P. Han // Alcohol. – 1997. – Vol. 14, № 3. – P. 213–223.

A.N. Grebenyuk, V.L. Reynyuk, A.E. Antushevich, D.A. Halyutin, A.M. Markosian

### Comparative study of efficacy of neuropeptide and hepatoprotectors of peptide and nonpeptide origin in therapy of extremely acute poisoning with ethanol

**Abstract.** Comparative estimation of neuropeptide semax, hepatoprotectors with peptide component molixan and no peptide heptal in the case of extremely acute poisoning with ethanol is submitted. The study of efficacy of preparations was carried out on parameters of survival rate, on average duration of life, neurologic status, state of some vital functions of organism. 40% ethanol was administrated per os in a dosage of 1,5 LD<sub>50</sub> and 2 LD<sub>50</sub> (12 and 16 g/kg). Semax was administrated intranasally (3 mg/kg per day), molixan was injected intraabdominally (30 mg/kg per day), heptal was injected intraabdominally (35 mg/kg per day). The efficacy of preparations was estimated on the base of the following schedule: in the case of preventive application of drug (single administration 1 hour before ethanol), in the case of therapeutic and preventive application (1 hour before and immediately after ethanol administration), in the case of early treatment (immediately after administration of ethanol, and 2 consecutive days, once on each day) and in the case of delayed treatment (30 min after administration of ethanol and for 2 consecutive days, once a day). It was found that the cases of the intoxication caused by administration of 1,5 LD<sub>50</sub> of ethanol prophylactic use of molixan or molixan and semax given in combination significantly reduced the severity of poisoning, reduced the number of animals being in the terminal coma in 4,9 and 2,5 times, respectively, increased the survival rate of rats by 66%. Therapeutically and preventively applied molixan, semax and its combination increased the survival rate in rats to a greater extent than the use of geptral. In the case of early therapeutic application of molixan and its combinations with semax, as well as in the way delayed therapeutic application of molixan and semax, the survivability of poisoned rats increased, while heptal application according to the same schedules was ineffective. Each of the studied drugs had pour effect on the survivability of the poisoned rats while applying ethanol in a dosage of 2 LD<sub>50</sub>. However, unlike heptal, molixan, semax and their combination giving in the prophylactic, preventive and therapeutic, early therapeutic application increased the average duration of life of rats killed by 2 LD<sub>50</sub> of ethanol in rats 2,5–7,8 times.

**Key words:** poisoning, ethanol, survival, prevention, treatment, molixan, semax, heptal, coma.

Контактный телефон: 8 (904) 513-82-99; e-mail: vladton@mail.ru