

ISSN 0869 - 7922

ИЮЛЬ - АВГУСТ 2014

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Актуальные проблемы
токсикологии

Патогенез токсического действия
химических веществ

Индикация токсикантов
и их метаболитов

Экологическая токсикология



№ 4

УДК 615.099:547.26

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА С ПЕПТИДНЫМ КОМПОНЕНТОМ МОЛИКСАНА ПРИ ОСТРОЙ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

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

Федеральное государственное бюджетное
военное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации, 194044,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Исследована эффективность гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана при острых крайне тяжелых интоксикациях этанолом по показателям 3-суточной выживаемости, средней продолжительности жизни, неврологическому статусу, состоянию некоторых витальных функций организма. Этанол в виде 40%-ного раствора вводили внутривентрально в дозах ЛД₅₀, 1,5 ЛД₅₀, 1,75 ЛД₅₀ и 2 ЛД₅₀ (8, 12, 14 и 16 г/кг). Моликсан вводили внутривентрально в дозе 30 мг/кг или интраназально в дозе 60 мг/кг. Эффективность препарата 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 профилактическое, комбинированное, раннее и отсроченное лечебное применение моликсана при интоксикациях, вызванных введением этанола в дозах ЛД₅₀ и 1,5 ЛД₅₀, оказывает защитное действие на крыс по показателям выживаемости (от 83 до 100% в экспериментальных группах и от 17 до 33% в контрольных группах), тяжести интоксикации, способности крыс поддерживать температуру тела и частоту дыхательных движений. Ни одна из схем применения моликсана не влияла на выживаемость крыс при острых крайне тяжелых интоксикациях этанолом в дозах 1,75 ЛД₅₀ и 2 ЛД₅₀, однако профилактическое, лечебно-профилактическое и раннее лечебное применение препарата способствовали увеличению средней продолжительности жизни погибших крыс. При интоксикации, вызванной введением 1,5 ЛД₅₀ этанола, моликсан при внутривентральном и интраназальном применении проявлял одинаковый защитный эффект, оцененный по критериям выживаемости и влиянию на неврологический статус отравленных крыс.

Ключевые слова: этанол, острая токсичность, моликсан, терапия, выживаемость, крысы.

Введение. Актуальность изучения патогенеза интоксикаций этанолом и разработки на этой основе новых эффективных схем лечения сохраняется и в настоящее время. Известно, что основным органом детоксикации этанола

является печень. В ходе биотрансформации этанола в печени образуются ацетальдегид и уксусная кислота, обладающие прямым цитотоксическим действием на гепатоциты [1,2,3]. Этанол и его метаболиты повреждают меха-

Гребенюк Александр Николаевич (Grebennyuk Aleksandr Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Главный токсиколог-радиолог МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, grebennyuk_an@mail.ru

Рейнюк Владимир Леонидович (Reynyuk Vladimir Leonidovich), доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, vladton@mail.ru

Антущевич Александр Евгеньевич (Antushevich Aleksandr Evgenyevich), доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории военной терапии научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, mantushevich@mail.ru

Халютин Денис Александрович (Halyutin Denis Aleksandrovich), адъюнкт при кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, hal-denis81@yandex.ru

Маркосян Аршак Мартунович (Markosian Arshak Martunovich), ординатор при кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, arshaklara@mail.ru

Ховпачев Алексей Александрович (Hovpachev Alexey Aleksandrovich), слушатель факультета подготовки врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, hov@yandex.ru.

низмы транспорта веществ через мембраны гепатоцитов; нарушают механизмы биоэнергетики в клетках печени; дизагрегируют рибосомы и эндоплазматический ретикулум; нарушают нуклеиновый обмен в ядрах клеток; блокируют или задерживают выделение из гепатоцитов естественных метаболитов [4,5,6]. В связи с этим в схемах лечения острых алкогольных интоксикаций широко используются различные гепатопротекторы. Одним из таких препаратов является гепатопротектор с пептидным компонентом моликсан, обладающий, кроме этого, и нейропротекторным действием [7].

До настоящего времени моликсан применяли как средство лечения хронических вирусных гепатитов В и С, герпесвирусной инфекции самостоятельно и в комплексе со средствами противовирусной терапии, средство профилактики и лечения химиолучевого мукозита [8,9]. Однако сведений об эффективности моликсана при острых интоксикациях этанолом в доступной литературе нет.

Целью исследования явилось изучение эффективности моликсана при острых крайне тяжёлых отравлениях этиловым спиртом в опытах на крысах.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнены на 87 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в однополовых группах в условиях вивария, не более 6 особей в одной клетке при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. 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 [10] и «Правил лабораторной практики (Приказ Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. №708н).

В качестве токсиканта использовали 40%-ный этанол, который вводили внутривенно при помощи зонда в дозах LD_{50} (8,0 г/кг), $1,5 LD_{50}$ (12,0 г/кг), $1,75 LD_{50}$ (14,0 г/кг) и $2 LD_{50}$ (16,0 г/кг); в связи с большим объемом вводимого раствора указанную дозу делили поровну на два введения через 15 мин. Категории токсодоз и дозировка этанола были установлены в ходе предварительных экспериментов и соответствуют данным литературы [11].

Используемый в эксперименте синтетический препарат моликсан, синтезированный в

ЗАО «Фарма ВАР», представлял собой кристаллический порошок светло-желтого цвета. Перед введением моликсан предварительно растворяли в физиологическом растворе (0,9%-ный NaCl) при одновременном размешивании. Раствор моликсана готовили непосредственно перед его введением крысам. Препарат вводили в виде 0,3%-ного раствора внутривенно в дозе 30 мг/кг в объеме 1 мл на 100 г массы тела животного или интраназально в дозе 60 мг/кг в объеме 0,03 мл на 100 г массы тела. Контрольные группы животных в тех же объемах внутривенно или интраназально получали физиологический раствор.

В эксперименте использовали четыре схемы введения препарата: профилактическую – однократно за 1 ч до введения этанола; лечебно-профилактическую – за 1 ч до и сразу после введения этанола; раннее лечение – сразу после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2-х последующих суток; отсроченное лечение – через 30 мин после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2-х последующих суток. Выбор схем лечения определялся тем, что эффективность моликсана при острой алкогольной интоксикации до настоящего исследования не устанавливалась и не было известно, в какие сроки применения (до или после начала интоксикации) моликсан окажет своё действие. Кроме того, с учётом скорости протекания метаболических процессов у крыс, по сравнению с человеком, были введены экспериментальные схемы, которые моделируют раннее (на этапе доставки в стационар) и отсроченное (в условиях стационара) применение моликсана.

Эффективность препарата 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 (°С), измеренных через 1 час после введения этанола. Экспертную оценку неврологического статуса проводили путём определения степени угнетения центральной нервной системы (ЦНС) по критериям: 1) физиологическая норма, 2) оглушение, 3) сон, 4) кома поверхностная, 5) кома глубокая, 6) кома терминальная. В целом подобная градация соответствует состояниям, выделяемым в клинике у человека [12].

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, всех остальных показателей – по t -критерию Стьюдента. Вероятность ошибки $p \leq 0,05$ считали достаточной для вывода о статистической значимости различий [13]. Расчет средних смертельных доз и индекса защиты (индекс защиты (ИЗ) – частное от деления среднесмертельной/среднеэффективной по определяющему эффекту дозы/токсодозы яда на фоне применения антидота к аналогичному показателю в группе без использования защитного средства; коэффициент (индекс) защиты характеризует кратность изменения дозы яда для достижения эквивалентного (50% по частоте) эффекта под влиянием антидота исследованных препаратов проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [14].

Результаты и обсуждение. Установлено, что моликсан в различной степени (в зависимости от дозы токсиканта) защищал отравленных этанолом животных, а его эффективность зависела от схемы введения.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, при введении этанола в дозе LD_{50} (8 г/кг) все схемы применения моликсана положительно влияли на выживаемость крыс, которая в экспериментальных группах составила 100%, а в контрольных группах от 33 до 50%. Наибольшее повышение выживаемости отравленных этанолом крыс регистрировали при профилактическом и лечебно-профилактическом введении моликсана, хотя и обе лечебные схемы применения также были достаточно эффективны.

При дозе этанола, равной $1,5 LD_{50}$ (12 г/кг), все схемы применения моликсана также увеличивали выживаемость крыс, которая в экспериментальных группах составила от 83 до 100%, а в контрольных группах от 17 до 33%. Как и в предыдущем случае, наиболее эффективными схемами применения моликсана оказались профилактическая и лечебно-профилактическая.

При дозах этанола $1,75 LD_{50}$ и $2 LD_{50}$ моликсан при всех схемах применения значимого влияния на выживаемость крыс не оказывал. Однако следует отметить, что введение моликсана при интоксикации, вызванной $1,75 LD_{50}$ этанола, сопровождалось тенденцией к повышению выживаемости леченых крыс по сравнению с контролем (физиологический раствор).

При расчёте индексов защиты моликсана как средства профилактики и лечения острых крайне тяжёлых отравлений этанолом установлено, что наиболее выраженным защитным эффектом препарат обладал при

профилактическом (ИЗ=2,09) и лечебно-профилактическом (ИЗ=2,09) применении. При этом среднесмертельная доза этанола в экспериментальных группах возрастала в 2,1 раза (табл. 2). В случае раннего (сразу после начала интоксикации) лечебного применения эффективность моликсана также была достаточно высока: индекс защиты препарата составил 1,91. Наименьшая эффективность была зарегистрирована при отсроченном (через 0,5 ч после этанола) назначении моликсана, хотя и в этом случае препарат также обладал определённым лечебным действием.

При отравлении крыс этанолом в дозе LD_{50} моликсан не только повышал выживаемость, но и увеличивал время наступления оглушения (от 9,8 до 21,8 мин в экспериментальных группах в зависимости от схемы применения препарата и от 7,6 до 8,2 мин в контрольных группах в зависимости от схемы введения физиологического раствора), сопора (от 31,3 до 51,1 мин в опыте и от 19,4 до 20,9 мин в контроле), поверхностной комы (от 37,6 до 61,2 мин в опыте и от 33,7 до 36,2 мин в контроле). Кроме того, моликсан положительно влиял на способность крыс поддерживать температуру тела и частоту дыхательных движений по сравнению с группой контроля. Эти эффекты также были наиболее выражены при профилактическом и лечебно-профилактическом применении моликсана.

Применение моликсана при интоксикации этанолом в дозе $1,5 LD_{50}$ также увеличивало время наступления оглушения, сопора, поверхностной комы (табл. 3). Животные экспериментальной группы лучше поддерживали температуру тела и частоту дыхательных движений по сравнению с группой контроля. Эти эффекты были наиболее выражены при профилактическом, лечебно-профилактическом и раннем лечебном применении моликсана.

Введение моликсана при интоксикации, вызванной $1,75 LD_{50}$ этанола, сопровождалось тенденцией к повышению выживаемости леченых крыс по сравнению с контролем. Кроме того, по ряду показателей позитивный эффект от применения моликсана проявлялся как при дозе этанола $1,75 LD_{50}$, так и при дозе $2 LD_{50}$. При этом время наступления поверхностной комы у крыс значимо отодвигалось при применении моликсана по профилактической, лечебно-профилактической и ранней лечебной схемам. Поверхностная кома у экспериментальной группы животных наступала в 3–4 раза позже, чем в контрольной, а способность крыс к поддержанию температуры тела и частоты дыхательных движений была значимо выше.

Таблица 1

Влияние моликсана на выживаемость крыс при острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозах LD_{50} , $1,5 LD_{50}$, $1,75 LD_{50}$, $2 LD_{50}$ при 3-суточном наблюдении, абс. число выживших (%) ($M \pm m_x$)

Дозы этанола	Экспериментальная группа	Схема введения препарата			
		за 1 ч до этанола	за 1 ч до и сразу после этанола	сразу после этанола	через 0,5 ч после этанола
LD_{50} (8,0 г/кг)	Физиологический раствор	2 (33±21)	2 (33±21)	2 (33±21)	3 (50±22)
	Моликсан	6 (100-17)*	6 (100-17)*	6 (100-17)*	6 (100-17)
$1,5 LD_{50}$ (12,0 г/кг)	Физиологический раствор	1 (17±17)	1 (17±17)	2 (33±21)	2 (33±21)
	Моликсан	6 (100-17)*	6 (100-17)*	5 (83±17)*	5 (83±17)*
$1,75 LD_{50}$ (14,0 г/кг)	Физиологический раствор	0 (0+17)	0 (0+17)	0 (0+17)	0 (0+17)
	Моликсан	3 (50±22)	3 (50±22)	2 (33±21)	1 (17±17)
$2 LD_{50}$ (16,0 г/кг)	Физиологический раствор	0 (0+17)	0 (0+17)	0 (0+17)	0 (0+17)
	Моликсан	0 (0+17)	0 (0+17)	0 (0+17)	0 (0+17)

Примечание: * – различия (по точному критерию Файшера) с группой животных, получавшей «физиологический раствор», значимы, $p \leq 0,05$; $n=6$ в каждой группе.

Таблица 2

Расчётные значения индекса защиты (ИЗ) моликсана при остром отравлении крыс этанолом ($M \pm m_x$)

Схема введения препарата	Экспериментальная группа	LD_{50} , г/кг	ИЗ
За 1 ч до этанола	Физиологический раствор	6,52±1,47	2,09±0,75
	Моликсан	13,60±1,82*	
За 1 ч до и сразу после этанола	Физиологический раствор	6,52±1,47	2,09±0,75
	Моликсан	13,60±1,82*	
Сразу после этанола	Физиологический раствор	6,75±1,86	1,91±0,69
	Моликсан	12,92±1,11	
Через 0,5 ч после этанола	Физиологический раствор	8,41±1,53	1,48±0,38
	Моликсан	12,44±0,97	

Примечание: * – различия (по t-критерию Стьюдента) с группой животных, получавшей «физиологический раствор», значимы, $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Влияние моликсана на время наступления оглушения, сопора или терминальной комы, частоту дыхательных движений (ЧДД) и температуру тела (t , °C) крыс при острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀ ($M \pm m_x$)

Схемы введения препарата	Экспериментальная группа	Время наступления, мин			ЧДД, ударов в мин	t , °C
		Оглушение	Сопор	Поверхностная кома		
За 1 ч до этанола	Физиологический раствор	5,0±0,3	15,2±1,2	27,2±2,2	59±1,1	32,4±0,5
	Моликсан	10,8±0,9*	36,3±1,9*	42,2±2,2*	94±1,4*	34,8±0,3*
За 1 ч до и сразу после этанола	Физиологический раствор	5,0±0,3	15,2±1,2	27,2±2,2	59±1,1	32,4±0,5
	Моликсан	10,8±1,6*	33,3±1,1*	43,8±1,4*	92,6±1,7*	34,8±0,1*
Сразу после этанола	Физиологический раствор	5,0±0,3	15,2±1,2	27,2±2,2	59±1,1	32,4±0,5
	Моликсан	14,2±1,2*	29,7±1,4*	33,5±1,2*	83±1,2*	35±0,4*
Через 0,5 ч после этанола	Физиологический раствор	5,0±0,3	15,2±1,2	27,2±2,2	59±1,1	32,4±0,5
	Моликсан	6,3±0,7	22,2±0,9*	38,3±2,3*	72,5±1,5*	33,5±0,4

Примечание: * – различия (по t -критерию Стьюдента) с группой животных, получавшей «физиологический раствор», значимы, $p \leq 0,05$; $n=6$ в каждой группе.

Кроме того, применение моликсана значительно (от 3,9 до 6,6 раз в зависимости от схемы) увеличивало среднюю продолжительность жизни погибших от интоксикации этанолом в дозе 2 ЛД₅₀ крыс. При этом наиболее выраженный эффект также был обнаружен при профилактической и лечебно-профилактической схемах применения моликсана.

Выявленный эффект моликсана на течение острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом достаточно важен, так как позволит пострадавшему дольше находиться в сознании, а медицинским работникам обеспечит запас времени для доставки отравленного в стационар для оказания всего комплекса дезинтоксикационных и лечебных мероприятий.

В инструкции к применению моликсана указана возможность его введения как внутримышечно, так и интраназально. В связи с этим на следующем этапе исследования была проведена сравнительная оценка эффективности моликсана при внутрибрюшинном и интраназальном применении при острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀. При обоих путях введения препарата использовали лечебно-профилактическую схему. Установлено, что по критериям выживаемости и влиянию на неврологический статус крыс моликсан был практически одинаково эффективен как при внутрибрюшинном, так и при интраназальном применении (табл. 4).

Таблица 4

Влияние внутрибрюшинного или интраназального лечебно-профилактического применения моликсана на выживаемость и неврологический статус крыс при острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀ при 14-суточном наблюдении, абс. число выживших (%), ($M \pm m_x$)

Способ введения препарата	Экспериментальная группа	Выживаемость	Наличие комы через 3 ч
Внутрибрюшинно	Физиологический раствор	2 (28±18)	7 (100±14)
	Моликсан	7 (100±14)*	0 (0±14)*
Интраназально	Физиологический раствор	1 (14±14)	7 (100±14)
	Моликсан	6 (86±14)*	1 (14±14)*

Примечание: * – различия (по точному критерию Фишера) с группой животных, получавшей «физиологический раствор», значимы, $p \leq 0,05$; $n=7$ в каждой группе.

Обнаруженная в ходе проведённого исследования эффективность интраназального пути введения моликсана представляет более широкие возможности его применения при крайне тяжёлых отравлениях этанолом, когда региональный кровоток, а следовательно, и всасывание лекарственных препаратов при внутримышечном введении резко снижены.

Считается, что этанол в ранние сроки острых интоксикаций не вызывает повреждений печени [15,16,17]. Однако в работе [17] показано, что при пероральном введении животным этанола в дозе 12 г/кг уже через 30 мин отмечалось выраженное гепатотоксическое действие: рост активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), через сутки – активация не только АлАТ, но и щелочной фосфатазы (ЩФ). Кроме того, уже на 1-е сутки интоксикации обнаруживались морфологические признаки повреждающего действия этанола: белковая и гидропическая дистрофия гепатоцитов [18]. Учитывая эти данные о раннем гепатотоксическом действии этанола, в настоящем исследовании была проверена эффективность профилактического, лечебно-профилактического, раннего и отсроченного лечебного применения гепатопротектора пептидной природы моликсана при острых крайне тяжёлых отравлениях этанолом в дозах ЛД₅₀, 1,5 ЛД₅₀, 1,75 ЛД₅₀, 2ЛД₅₀.

Установленная высокая эффективность моликсана при острых крайне тяжёлых отравлениях этанолом проявлялась более всего при профилактическом и лечебно-профилактическом применении препарата. Защитное действие моликсана, по-видимому, связано с особенностями его структуры. Моликсан является комбинированным препаратом, содержащим пептидный и пуриновый компонент [19]. Пептидный компонент представляет собой глицил-цистеинил-глутамат динатрия (фармакологический аналог окисленного глутатиона), а пуриновый представлен инозином. Окисленный глутатион обладает цитопротекторной

активностью, которая проявляется в ингибировании цитолиза гепатоцитов, разрешении воспалительного процесса при токсическом поражении клеток печени продуктами метаболизма ксенобиотиков [20]. Кроме того, пептидная составляющая моликсана опосредованно влияет на метаболизм ксенобиотиков, процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток печени, способствуя восстановлению нормальной структуры печеночной ткани [19]. Инозин, как предшественник синтеза АТФ и нуклеотидов, является стимулятором ряда метаболических процессов в организме, поддерживает энергетический баланс в различных тканях, особенно в печени и миокарде, обладает гепатопротекторными, противовоспалительными, нейропротекторными и антигипоксическими свойствами [7]. Эти свойства моликсана могут прямо влиять на течение и исход острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом.

Выводы. 1. Профилактическое, комбинированное, раннее и отсроченное лечебное применение моликсана при интоксикациях, вызванных этанолом в дозах ЛД₅₀ и 1,5 ЛД₅₀, оказывает защитное действие на крыс (индекс защиты 2,09) по показателям выживаемости (от 83 до 100% в экспериментальных группах и от 17 до 33% в контрольных группах), тяжести интоксикации, способности крыс поддерживать температуру тела и частоту дыхательных движений.

2. При дозах этанола 1,75 ЛД₅₀ и 2 ЛД₅₀ моликсан не оказывает влияния на выживаемость отравленных крыс, однако при профилактическом, лечебно-профилактическом и раннем лечебном применении способствует увеличению средней продолжительности жизни погибших от введения этанола животных.

3. При интоксикации, вызванной введением 1,5 ЛД₅₀ этанола, моликсан при внутривенном и интраназальном применении проявляет одинаковый защитный эффект, оцененный по критериям выживаемости и влиянию на неврологический статус отравленных крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Warner E., Schrum L., Schmidt C., McKillop I. Rodent models of alcoholic liver disease: Of mice and men. *Alcohol*. 2012; 46: 715–25.
- Forsyth C., Farhadia A., Jakate S., Tanga Y., Shaikha M., Keshavarziana A. Lactobacillus GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*. 2009; 43: 163–72.
- Головенко Н.Я., Ларионов В.Б., Овчаренко Н.В., Цепенко Ж.Н. Токсикокинетика ацетальдегида в организме белых мышей. *Токсикологический вестник*. 2008; 6: 16–20.
- Peana A.T., Enrico P., Assaretti A.R. Key role of ethanol-derived acetaldehyde in the motivational properties induced by intragastric ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; 32 (2): 249–58.
- Курякова А.Ф., Челур С.В., Быков В.Н., Юдин М.А., Никитин А.С. Особенности детоксикационных свойств серосодержащих веществ при тяжелом отравлении крыс этанолом. *Токсикологический вестник*. 2012; 1: 16–19.
- Wright T.H., Ferslew K.E. Biotransformation of ethanol to ethyl glucuronide in a rat model after a single high oral dosage. *Alcohol*. 2012; 46: 159–64.
- Гудков С.В., Шаркман И.Н., Карп О.З., Ассадзулина Н.Р., Гармаш С.А., Черников А.В., Брусков В.И. Использование инозина (рибосина) после рентгеновского облучения для защиты клеток крови мышей. *Нижегородский медицинский журнал*. 2008; 4: 18–24.
- Ярцева А.А., Степанов А.В., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е. Влияние моликсана на микробиоценоз полости рта после комбинированного химиолучевого воздействия. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014; 1: 57–63.
- Степанов А.В., Ярцева А.А., Гребенюк А.Н., Антонов В.Г., Антушевич А.Е. Экспериментальное обоснование применения иммуномодулятора моликсан в качестве средства терапии герпесвирусной инфекции. *Военно-медицинский журнал*. 2014; 2: 64–65.
- Хельсинская декларация. Всемирная медицинская ассоциация. М.; 2001.
- Лисицкий Д.С., Петров А.Н., Шевчук М.К. Фармакологическая коррекция нейротоксических поражений у белых крыс после тяжелой формы острой алкогольной интоксикации. *Токсикологический вестник*. 2013; 1: 19–23.
- Бониленто Е.Ю., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Иванов М.Б., Макарова Н.В. Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2010; 3: 300–304.
- Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Изд-во РАМН; 2000.
- Хабриев Р.У. Руководство по

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005.
15. Куденко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. СПб.: Фолиант; 2004.

16. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Спирты. СПб.: Фолиант; 2004.
17. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. Acute alcohol intoxication. Eur. J. Intern. Med. 2008; 19 (8): 561-67.
18. Машанов А.В., Власов Б.Я., Юшков Г.Г.,

Бенеманский В.В. Токсическое поражение печени в острой фазе отравления этанолом и его экспериментальная коррекция хелатным соединением цинка. Бюллетень ВЦНС СО РАМН. 2012; 4 (86, Ч. 2.): 16-18.
19. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис; 2012.

20. Свиридов М.М., Семенникова А.В., Попова Т.Н. Каталитические свойства 6-фосфоглюконатдегидрогеназы из печени крыс в норме и при токсическом гепатите. Биомедицинская химия. 2006; 52 (5): 479-88.

REFERENCES:

1. Warner E., Schrum L., Schmidt C., McKillop I. Rodent models of alcoholic liver disease: Of mice and men. Alcohol. 2012; 46: 715-25.
2. Forsythe C., Farhadia A., Jakate S., Tanga Y., Shaikha M., Keshavarziana A. Lactobacillus GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. Alcohol. 2009; 43: 163-72.
3. Golovenko N.Ja., Larionov V.B., Ovcharenko N.V., Capenko Zh.N. Toksikokinetika acetal'degida v organizme belyh myshej. Toksikologicheskij vestnik. 2008; 6: 16-20 (in Russian).
4. Peana A.T., Enrico P., Assaretti A.R. Key role of ethanol-derived acetaldehyde in the motivational properties induced by intragastric ethanol. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2008; 32 (2): 249-58.
5. Kurpakova A.F., Chepur S.V., Bykov V.N., Judin M.A., Nikiforov A.S. Osobennosti detoksikatsionnykh svoystv sersoderzhashchih veshhestv pri tjazhelom otravlenii krys jetanolom. Toksikologicheskij vestnik. 2012; 1: 16-19 (in Russian).

6. Wright T.H., Ferslew K.E. Biotransformation of ethanol to ethyl glucuronide in a rat model after a single high oral dosage. Alcohol. 2012; 46: 159-64.
7. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Karp O.Je., Assadulina N.R., Garmash S.A., Chernikov A.V., Bruskov V.I. Ispol'zovanie inozina (riboksina) posle rentgenovskogo obлучeniya dlja zashchity kletok krovi myshej. Nizhegorodskij medicinskij zhurnal. 2008; 4: 18-24 (in Russian).
8. Jarceva A.A., Stepanov A.V., Grebenjuk A.N., Antushevich A.E. Vlijanie molixana na mikrobiocenoz polosti rta posle kombinirovannogo himioluchevogo vozdeystviya. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnykh situacijah. 2014; 1: 57-63 (in Russian).
9. Stepanov A.V., Jarceva A.A., Grebenjuk A.N., Antonov V.G., Antushevich A.E. Jeksperimental'noe obosnovanie primeneniya immunomoduljatora molixan v kachestve sredstva terapii herpesvirusnoj infekcii. Voenno-meditsinskij zhurnal. 2014; 2: 64-65 (in Russian).

10. Hel'sinskaja deklaracija. Vsemimaja medicinskaja asociacija. M.; 2001 (in Russian).
11. Lisickij D.S., Petrov A.N., Shevchuk M.K. Farmakologicheskaja korekcija nejrotoksicheskikh porazhenij u belyh krys posle tjazhelej formy ostroj alkogol'noj intoksikacii. Toksikologicheskij vestnik. 2013; 1: 19-23 (in Russian).
12. Bonitenko E.Ju., Grebenjuk A.N., Basharin V.A., Ivanov M.B., Makarova N.V. Ocenka nevrologicheskogo statusa pri ostroj alkogol'noj intoksikacii v jeksperimente. Bjulleten' jeksperimental'noi biologii i medicini 2010; 3: 300-304 (in Russian).
13. Platonov A.E. Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologija, logika, komp'yuternye metody. M.: Izd-vo RAMN; 2000 (in Russian).
14. Habriev R.U. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyx farmakologicheskikh veshhestv. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Medicina; 2005 (in Russian).
15. Kucenko S.A. Osnovy toksikologii:

Nauchno-metodicheskoe izdanie. SPb.: Foliant; 2004 (in Russian).
16. Markizova N.F., Grebenjuk A.N., Basharin V.A., Bonitenko E.Ju. Spiry. SPb.: Foliant; 2004 (in Russian).
17. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. Acute alcohol intoxication. Eur. J. Intern. Med. 2008; 19 (8): 561-67.
18. Mshanov A.V., Vlasov B.Ja., Jushkov G.G., Benemanskij V.V. Toksicheskoe porazhenie pecheni v ostroj faze otravlenija jetanolom i ego jeksperimental'naja konekcija helatnym soedineniem cinka. Bjulleten' VCNS SO RAMN. 2012; 4 (86, Ch. 2.): 16-18 (in Russian).
19. Spravochnik Vidal'. Lekarnstvennye preparaty v Rossii: Spravochnik. M.: AstraFarmServis; 2012 (in Russian).
20. Sviridov M.M., Semenikhina A.V., Popova T.N. Kataliticheskie svoystva 6-fosfoglukonatdegidrogenazy iz pecheni krys v norme i pri toksicheskom gepatite. Biomeditsinskaja himija. 2006; 52 (5): 479-88 (in Russian).

A.N. Grebenjuk, V.L. Reiniuk, A.E. Antushevich, D.A. Halyutin, A.M. Markosian, A.A. Hovpachev

EFFECTIVENESS OF HEPATOPROTECTOR WITH PEPTIDE COMPONENT MOLIXAN IN TREATMENT OF HEAVIEST ACUTE INTOXICATIONS BY ETHANOL

Federal State Budgetary Military Educational Establishment of Higher Professional Education «S.M.Kirov Military Medical Academy», RF Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, St.-Petersburg, Russian Federation

Effectiveness of hepatoprotector with peptide component molixan in treatment of heaviest acute intoxications with ethanol was investigated in heaviest cases of poisoning with ethanol based on 3-day survival, average expectancy –life, neurologic status, states of the organism certain vital functions. 40% ethanol solution was administrated intragastrically in doses of LD₅₀, 1.5 LD₅₀, 1.75 LD₅₀ and 2 LD₅₀ (8, 12, 14 and 16 g/kg. Molixan was administrated intraperitoneally in a dose of 30 mg/kg or intranasally in a dose of 60 mg/kg. The effectiveness of the preparation was assessed with the following application schemes: preventive (single administration 1 hour before uptake of ethanol); medical and preventive (1 hour before and just after uptake of ethanol); early medical (immediately after administration of ethanol and then once a day for 2 subsequent days) and delayed medical (30 minutes after administration of ethanol and then once a day for 2 subsequent days). It was found out that in case of poisoning with ethanol in doses of LD₅₀ and 1.5 LD₅₀, the preventive, combined, early and delayed medical applications of molixan pose a protective effect on rats based on the survival indices (83 to 100% in experimental groups and 17 to 33% in control groups), high severity degree intoxications, rats ability to maintain the body temperature and frequency of respiratory movements. None of the molixan application schemes affected rats survival at heaviest acute poisoning with ethanol 1.75 LD₅₀ and 2 LD₅₀ doses, while the preventive, medical and preventive and early medical application schemes contributed to the increase of average expectancy-life of perished rats. At intoxication caused by uptake of 1.5 LD₅₀ ethanol, molixan manifested an equal protective effect evaluated as per survival criteria and impact on poisoned rats neurologic status at the intraperitoneal and intranasal applications.

Key words: ethanol, acute toxicity, molixan, therapy, survival, rats.

Материал поступил в редакцию 14.04.2014 г.