

УДК 615.03 : 547.262

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРЫХ ТЯЖЕЛЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ЭТАНОЛОМ

А.Н. Гребенюк<sup>1</sup>, Д.А. Халютин<sup>1</sup>,  
В.Л. Рейнюк<sup>1</sup>, А.А. Колобов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, 197170, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Представлена сравнительная оценка эффективности пептидов семакс, селанк, КК-1, бестим и моликсан при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом по показателям суточной выживаемости, неврологическому статусу, состоянию некоторых витальных функций организма. Крайне тяжелую степень алкогольной интоксикации моделировали путем внутривенного введения 40% раствора этанола в дозе 12 г/кг (1,5 ЛД<sub>50</sub>). Семакс вводили интраназально в дозе 3 мг/кг, селанк – интраназально в дозе 3 мг/кг, КК-1 – интраназально в дозе 40 мкг/кг, бестим – интраназально в дозе 3 мг/кг, моликсан – внутривенно в дозе 30 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 течение 2 последующих суток) и отсроченной лечебной (через 30 мин после введения этанола, а затем один раз в течение 2 последующих суток) схемах применения. Установлено, что при интоксикации, вызванной введением 1,5 ЛД<sub>50</sub> этанола, наибольшую эффективность при всех схемах применения показал препарат КК-1. Введение этого препарата предотвращало наступление комы и гибель большинства отравленных животных. Профилактическое применение моликсана значительно снижало степень тяжести отравления, уменьшало количество животных, находившихся в терминальной коме в 4,9 раза, увеличивало выживаемость крыс на 66%. При лечебно-профилактическом применении наибольшую эффективность продемонстрировали семакс и моликсан, обеспечив выживаемость 83% отравленных крыс. При раннем лечебном применении наиболее выраженным эффектом по показателям выживаемости и клинической картине интоксикации обладал моликсан. При отсроченной схеме введения лечебное действие пептидов было малоэффективно.

**Ключевые слова:** отравление, этанол, лечение, пептиды, выживаемость, частота дыхания, температура тела.

**Введение.** Ежегодно в мире регистрируется примерно 80 000 случаев острого отравления этанолом [1,2,3]. В структуре отравлений этанолом важное место занимают тяжелые и крайне тяжелые степени интоксикации, которые являются одной из значимых причин

повышенной смертности населения России [4]. Большие масштабы алкоголизации населения, употребление недоброкачественных алкогольных напитков делают острые отравления этанолом серьезной медико-биологической проблемой [5].

**Гребенюк Александр Николаевич (Grebenuyk Aleksandr Nikolaevich)**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, grebenuyk\_an@mail.ru  
**Халютин Денис Александрович (Haljutin 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  
**Рейнюк Владимир Леонидович (Reynuk Vladimir Leonidovich)**, доктор медицинских наук, доцент кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, vladton@mail.ru  
**Колобов Александр Александрович (Kolobov Aleksandr Aleksandrovich)**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пептидов Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов ФМБА России, 197170, г. Санкт-Петербург, kolobov@hpb-spb.com.

Этанол и продукт его биотрансформации ацетальдегид обладают выраженным нейротропным действием [6,7,8]. Вследствие этого острая интоксикация этанолом характеризуется психическими, вегетативными, неврологическими расстройствами и метаболическим ацидозом. Основой этих нарушений является неэлектrolитное действие этанола, дисбаланс между стимулирующими и тормозными медиаторными системами, обусловленный влиянием этилового спирта на деятельность, в первую очередь, ГАМК-, глутамат-, серотонинэргических структур мозга и нарушением НАД-зависимых процессов ресинтеза аденозинтрифосфата в нервных клетках [3,9]. В формировании токсических эффектов этанола большое значение имеет также его влияние на печень [6,8].

Существующие лекарственные препараты, применяемые при лечении острых тяжелых и крайне тяжелых отравлений этиловым спиртом, обладают невысокой эффективностью, что приводит к большой длительности лечения этих пациентов: среднее количество койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии составляет 3 суток, в общем отделении – 21 сутки (при отсутствии психиатрических и соматических осложнений) [10]. В связи с этим необходим поиск новых фармакологических средств, способных влиять как на течение, так и на исход интоксикации этанолом. Препаратами выбора могут стать пептиды, показавшие высокую эффективность при лечении критических состояний организма, сопровождающихся нарушением деятельности центральной нервной системы и печени [11]. Они обладают хорошей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер, малыми эффективными дозами, возможностью неинвазивного применения, отсутствием феноменов привыкания, лекарственной зависимости и отмены, большой длительностью действия (часы и даже сутки), возможностью профилактического применения [12,13]. Примерами таких препаратов могут служить пептиды семакс, селанк, КК-1, бестим, моликсан.

*Целью исследования* явилось сравнение эффективности пептидных препаратов семакса, селанка, КК-1, бестима и моликсана при острых крайне тяжелых отравлениях этиловым спиртом у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальные исследования выполнены на 180 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержа-

ли в однополых группах в условиях вивария, не более 6 особей в одной клетке при свободном доступе к воде и корму, в условиях инвертированного света с 8.00 до 20.00 при температуре  $20 \pm 3^\circ\text{C}$ . За сутки до эксперимента животных не кормили. При проведении исследований выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, «Правил лабораторной практики» (Приказ Минздравсоцразвития от 23 августа 2014 г. № 708н), в том числе по гуманному отношению к ним [14].

В качестве токсиканта использовали 40% этанол, который вводили внутривенно при помощи зонда в дозе 12 г/кг, что по данным предварительных экспериментов составило  $1,5 \text{ ЛД}_{50}$ . В связи с большим объемом вводимого раствора указанную дозу делили поровну на два введения через 15 мин [15].

В качестве изучаемых средств фармакологической коррекции клинических проявлений острой крайне тяжелой интоксикации этанолом использовали пептидные препараты семакс, селанк, КК-1, бестим и моликсан.

Семакс представляет собой синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ 4-10: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), полностью лишённого гормональной активности. В эксперименте использовали семакс в виде 1% раствора назальных капель производства ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген». Препарат вводили интраназально при помощи биохимической пипетки в дозе 3 мг/кг.

Селанк представляет собой синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом тафтсина (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролилдиацетат). В эксперименте использовали селанк в виде 0,15% раствора назальных капель производства ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген». Препарат вводили интраназально при помощи биохимической пипетки в дозе 3 мг/кг.

КК-1 представляет собой оригинальный синтетический пептидный препарат (ацетил-Д-лизил-лизил-аргинил-аргиниламид), который производится ФГУП «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России. Препарат вводили интраназально при помощи биохимической пипетки в дозе 40 мкг/кг.

Бестим представляет собой синтетический пептидный препарат, состоящий из D-аминокислотных остатков глутаминовой кислоты

и триптофана (гамма-D-глутамил-триптофан). В эксперименте использовали препарат производства ФГУП «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, который вводили интраназально при помощи биохимической пипетки в дозе 3 мг/кг.

Моликсан – препарат глутатиона, обладающий гепатопротекторной, противовирусной, антицирротической и токсикомодифицирующей активностями. Представляет собой органическую соль, включающую инозин (пуриновый компонент) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидный компонент) в соотношении 1:1. В эксперименте использовали субстанцию препарата производства ЗАО «Фарма ВАР», которую разводили в физиологическом растворе и вводили внутривентриально в виде 0,3% раствора в дозе 30 мг/кг.

Способы введения и эффективные дозы изученных пептидов были основаны на рекомендациях производителей этих препаратов. Контрольная группа животных внутривентриально и интраназально получала физиологический раствор в том же объёме.

В эксперименте были 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. В каждой экспериментальной и контрольной группе было по 6 крыс.

Эффективность препаратов оценивали путем изучения 3-суточной выживаемости, показателей неврологического статуса, частоты дыхательных движений (ЧДД) и температуры тела (°C).

Экспертную оценку неврологического статуса проводили по методике [16] путём определения степени угнетения функционирования 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. ЧДД определяли визуальным методом, а температуру тела с помощью электронного термометра.

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с вычислением среднего значения показателя и его ошибки ( $X \pm m_x$ ). Достоверность различий средних значений показателей выживаемости оценивали с использованием точного метода Фишера, время наступления оглушения, сопора, комы, величину ЧДД и температуры тела – по *t*-критерию Стьюдента. Вероятность ошибки  $p \leq 0,05$  считали достаточной для вывода о статистической значимости различий, полученных данных. Данные в таблицах представлены в виде  $X \pm m_x$ .

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что в условиях острой крайне тяжелой интоксикации этанолом препарат КК-1 был эффективен при всех схемах введения. Эффективность семакса и моликсана зависела от схемы введения препарата, селанк и бестим были неэффективны, вне зависимости

Таблица 1

**Влияние семакса, селанка, КК-1, бестима и моликсана на выживаемость крыс при острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub> при 3-суточном наблюдении, абс (%)**

Препараты	Схема применения препаратов			
	за 1 ч до этанола	за 1 ч до и сразу после этанола	сразу после этанола	через 0,5 ч после этанола
Физиологический раствор	1 (17±17)	1 (17±17)	1 (17±17)	1 (17±17)
Семакс	4 (67±21)	5 (83±17)*	3 (50±22)	3 (50±22)
Селанк	1 (17±17)	1 (17±17)	1 (17±17)	1 (17±17)
КК-1	6 (100-17)*	6 (100-17)*	6 (100-17)*	6 (100-17)*
Бестим	1 (17±17)	1 (17±17)	1 (17±17)	1 (17±17)
Моликсан	5 (83±17)*	5 (83±17)*	5 (83±17)*	3 (50±22)

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

от схемы введения.

Так, при профилактическом применении препаратов наиболее выраженным действием обладали КК-1 и моликсан (табл. 1). Использование КК-1 до введения этанола позволяло обеспечить 100% выживаемость отравленных животных. Применение моликсана приводило к увеличению выживаемости отравленных животных в 3 раза по сравнению с контролем, а также к сокращению количества животных, находившихся в терминальной коме, в 5,5 раза. Профилактическое применение семакса было малоэффективно, а селанка и бестима не отличалось от

контрольной группы.

При использовании лечебно-профилактической схемы препараты семакс и моликсан значительно увеличивали выживаемость крыс до 83%, а КК-1 – до 100% (табл. 1). Лечебно-профилактическое применение селанка и бестима никак не влияло на выживаемость и не снижало тяжесть состояния крыс.

При раннем лечебном применении препаратов наиболее выраженным защитным действием обладали КК-1 (выживаемость 100%) и моликсан, при использовании которого количество выживших животных по сравнению с контролем возрастало в 3 раза.

Таблица 2

**Влияние семакса, селанка, КК-1, бестима и моликсана на время наступления оглушения, сопора и поверхностной комы при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub>, мин**

Препараты	Неврологический статус	Схема применения препаратов			
		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
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*
Селанк	Оглушение	6,1±0,6	5,0±0	7,3±0,3	6,4±0,4
	Сопор	12,2±1,1	14,6±5,7	13,1±1,9	12,52±3,0
	Поверхностная кома	24,6±2,8	27,0±3,9	29,9±3,4	25,8±3,2
КК-1	Оглушение	10,9±0,6*	23,1±1,4*	7,3±0,8	13,1±0,9*
	Сопор	48,1±0,6*	90,2±0,1*	54,4±0,7*	30,5±0,5*
	Поверхностная кома	-	-	-	-
Бестим	Оглушение	4,8±0,4	5,2±0,4	5,8±0,4	6,4±2,1
	Сопор	15,7±1,5	17,6±6,1	19,3±6,0	18,5±2,9
	Поверхностная кома	26,5±2,2	28,1±3,2	25,9±4,2	28,3±3,6
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*

**Примечание:** \* – различия с группой животных, получавшей физиологический раствор, по t-критерию Стьюдента, p≤0,05; n=6 в каждой экспериментальной группе.

Таблица 3

**Влияние семакса, селанка, КК-1, бестима и моликсана на частоту дыхания и температуру тела крыс через 1 ч после начала острой крайне тяжёлой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub>**

Препараты	Схема применения препаратов							
	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, °С	ЧДД за 1 мин.	температура тела, °С	ЧДД за 1 мин.	температура тела, °С	ЧДД за 1 мин.	температура тела, °С
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
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*
Селанк	63,7±5,3	32,3±0,5	66,9±7,3	33,5±0,6	63,1±5,5	33,1±0,2	62,3±4,3	32,1±0,5
КК-1	99,7±2,0*	35,1±0,3*	96,3±6,5*	35,1±0,3*	81,1±7,0*	35,5±0,3*	75,7±4,8*	34,6±0,1*
Бестим	61,6±2,4	32,7±0,6	62,1±5,3	33,8±0,5	64,1±6,4	33,9±0,3	56,3±4,1	34,1±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*	32,5±0,4

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

При введении препаратов через 30 мин после интоксикации значимый результат по критерию выживаемости животных показал только КК-1, в то время как остальные пептиды были неэффективны (табл. 1).

Пептид КК-1 при всех схемах применения не только резко снижал число животных, впавших в кому, но и увеличивал время наступления оглушения и сопора (табл. 2). В случае применения семакса и моликсана 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 и моликсан минимум в два раза увеличивали время наступления оглушения, сопора и поверхностной комы. Менее эффективными были схемы лечения с ранним и отсроченным на 30 мин началом введения семакса и моликсана. Селанк и бестим при всех изученных схемах их применения не влияли на улучшение неврологического статуса крыс (табл. 2).

Применение пептидных препаратов также благоприятно 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, КК-1 и моликсан. Селанк и бестим, как и по другим критериям, оказались неэффективны.

В целом, семакс, КК-1 и моликсан при применении до начала и в ранние сроки интоксикации этанолом крайне тяжелой степени были гораздо более эффективны, чем селанк и бестим. Животные, получавшие семакс, КК-1 и моликсан, сохраняли постоянную температуру тела и ЧДД, у них позже наступало угнетение функций ЦНС, а степень угнетения была менее выражена (см. табл. 1–3). В конечном итоге, положительное влияние препаратов на витальные функции и неврологический статус отравленных этанолом крыс привело к повышению выживаемости животных до 83-100% (при дозе этанола 1,5 ЛД<sub>50</sub>).

Лечебные эффекты моликсана, вероятно, связаны с его цито- и нейропротекторной активностью. Показано, что пептидная (глицил-цистеинил-глутамат натрия) и непептидная компонента (инозин) моликсана индуцируют синтез ферментов детоксикации ксенобиотиков, повышая устойчивость клеток к действию этанола, увеличивают способность гепатоцитов к детоксикации токсичных продуктов мета-

болизма этанола, активируют реакции их нейтрализации и выделения [18,19,20,21]. Возможно, этот же механизм лежит в основе защитного действия моликсана в отношении нейронов головного мозга, подвергающихся токсическому действию этанола [22,23]. Механизм действия экспериментального пептидного препарата КК-1 только изучается, но, судя по его компонентами, не исключено, что его эффективность также может быть опосредована цитопротекцией. Механизм действия семакса может быть связан с влиянием на текучесть синаптических мембран, модуляцию рецепторных функций, процессы фосфорилирования белков, или обусловлены торможением активации микроглии и избыточного синтеза нейротоксичных цитокинов. Кроме того, семакс обладает самостоятельным нейротрофическим эффектом, что особенно важно для ускоренного восстановления нарушенных функций ЦНС [10,17,24].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения пептидов в качестве новых эффективных средств лечения острых крайне тяжелых отравлений этанолом.

**Выводы.** 1. При интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub> наибольшую эффективность при всех схемах применения показал пептидный препарат КК-1. Введение этого препарата предотвращало наступление комы и гибель всех отравленных этанолом животных.

2. Профилактическое применение моликсана значимо снижало степень тяжести отравления, уменьшало количество животных, находившихся в терминальной коме в 4,9 раза, увеличивало выживаемость отравленных этанолом крыс на 66%. При раннем лечебном применении моликсана, выживаемость отравленных крыс повышалась до 83%. При отсроченной схеме введения моликсана действие препарата было малоэффективно.

3. Семакс в условиях острой крайне тяжелой интоксикации этанолом был эффективен только при лечебно-профилактической схеме применения: выживаемость крыс составила 83%.

4. Применение пептидных препаратов селанка и бестима при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом было неэффективно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов П.А., Орбиданс А.Г., Терехин Г.А., Терехина Н.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах. Патол. физиол. и эксперим. терапия 2010; 2: 15 - 17.
2. Осыченко А.С., Донника А.Д. Особенности статистических данных отравлений алкоголем. Adv. Curr. Nat. Sci. 2011; 8: 128-30.
3. Hipolito L., Sanchez M.J., Polache A. Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update. Curr. Drug Metab. 2007; 8 (7): 716-27.
4. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. М.: Книжный дом «Либроком», 2009.
5. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольная смертность. Томск-Чита: Изд-во «Иван Федоров», 2012.
6. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Токсикология спиртов. СПб.: Фолиант, 2004.
7. 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.
8. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. Acute alcohol intoxication. Eur. J. Intern. Med. 2008; 19 (8): 561-67.
9. Wrona M.Z., Waskiewicz J., Han Q.P. Putative oxidative metabolites of 1-methyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbolone of potential relevance to the addictive and neurodegenerative consequences of ethanol abuse. Alcohol. 1997; 14 (3): 213-23.
10. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Сидорюк О.В., Григорова Н.И., Константинова Н.Я. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2009-2010 годах; 2007.
11. Башарин В.А. Нейропептиды и субстраты энергетического обмена в терапии тяжелых отравлений депримирующими веществами (экспериментальное исследование): автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб.: ВМедА; 2011.
12. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб: Элби-СПб; 2008.
13. Sewald N., Jakubke H. Peptides: chemistry and biology. Wiley-VCH; 2002.
14. Хельсинская декларация. Всемирная медицинская ассоциация. М.; 2001.
15. Курсов С.В., Михневич К.Г., Кривобок В.И. Острое отравление этанолом. Медицина неотложных состояний. 2012; 7-8: 22-35.
16. Бонитенко Е.Ю., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Иванов М.Б., Макарова Н.В. Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010; 3: 300-304.
17. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов. Мед. акад. журн. 2008; 8 (4): 3-23.
18. Кожемякин Л.А., Кожемякин А.Л. Патент № 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. Опул. 08.02.2001, БИ № 02.
19. Гудков С.В., Штаркман И.Н., Карп О.Э., Ассадулина Н.Р., Гармаш С.А., Черников А.В., Брусков В.И. Использование инозина (рибоксина) после рентгеновского облучения для защиты клеток крови мышей. Нижегородский медицинский журнал. 2008; 4: 18-24.
20. 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.
21. Степанов А.В., Ярцева А.А., Гребенюк А.Н., Антонов В.Г., Антушевич А.Е. Экспериментальное обоснование применения иммуномодулятора моликсана в качестве средства терапии герпесвирусной инфекции. Военно-медицинский журнал. 2014; 2: 64-65.
22. 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.
23. Ehrlich D., Pirchl M., Humpel C. Effects of long-term moderate ethanol and cholesterol on cognition, cholinergic neurons, inflammation, and vascular impairment in rats. Neurosciences. 2012; 205: 154-66.
24. Tsai S.J. Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4-10), is a potential agent for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder and Rett syndrome. Med. Hypotheses. 2007; 68 (5): 1144-46.

## REFERENCES:

1. Akimov P.A., Orbicans A.G., Terekhin G.A., Terekhina N.A. Vliyaniye ostroy alkohol'noy intoksikatsii na sodержaniye glikogena v pečeni i skelnykh myshysakh. Patol. Fiziol. I eksperim. Terapiya 2010; 2: 15 - 17 (in Russian).
2. Osychenko A.S., Donnika A.D. Osobennosti statisticheskikh dannykh otravleniy alkogolem. Adv. Curr. Nat. Sci. 2011; 8: 128-130 (in Russian).
3. Hipolito L., Sanchez M.J., Polache A. Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update. Curr. Drug Metab. 2007; 8 (7): 716-27.
4. Nemtsov A.V. Alkohol'naya istoriya Rossii: noveyshiy period. M.: Knizhnyy dom «Librokom», 2009 (in Russian).
5. Govorin N.V., Sakharov A.V. Alkohol'naya smertnost'. Tomsk - Chita: Izdatel'stvo «Ivan Fedorov», 2012 (in Russian).

6. Markizova N.F., Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Bonitenko E.Yu. Toksikologiya spirtov. SPb.: Foliant, 2004 (in Russian).
7. 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.
8. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. Acute alcohol intoxication. *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19 (8): 561–67.
9. Wrona M.Z., Waskiewicz J., Han Q.P. 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. *Alcohol.* 1997; 14 (3): 213–23.
10. Koshkina E.A., Kirzhanova V.V., Sidoryuk O.V., Grigorova N.I., Konstantinova N.Ya. Osnovnye pokazateli deyatelnosti narkologicheskoy sluzhby v Rossiyskoy Federatsii v 2009–2010 godakh; 2007 (in Russian).
11. Basharin V.A. Neyropeptidy i substraty energeticheskogo obmena v terapii tyazhelykh otravleniy deprimiruyushchimi veshchestvami (eksperimental'noe issledovanie): avtoref. dis... d-ra med. nauk. – SPb.: VMedA; 2011 (in Russian).
12. Shabanov P.D. Psikhofarmakologiya. – SPb: Elbi-SPb; 2008 (in Russian).
13. Sewald N., Jakubke H. Peptides: chemistry and biology. Willey-VCH; 2002.
14. Khe'sinskaya deklaratsiya. Vsemirnaya meditsinskaya assotsiatsiya. M.; 2001 (in Russian).
15. Kursov S.V., Mikhnevich K.G., Krivobok V.I. Ostroe otravlenie etanolom. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2012; 7–8: 22–35 (in Russian).
16. Bonitenko E.Yu., Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Ivanov M.B., Makarova N.V. Otsenka nevrologicheskogo statusa pri ostroy alkohol'noy intoksikatsii v eksperimente. *Byul. eksperim. biol. i med.* 2010; 3: 300–304 (in Russian).
17. Shabanov P.D. Farmakologiya peptidnykh preparatov. *Med. akad. zhurn.* 2008; 8 (4): 3–23 (in Russian).
18. Kozhemyakin L.A., Kozhemyakin A.L. Patent № 2178710 Rossiyskaya Federatsiya, MPK 7A 61K 38/08 A. Individual'nye veshchestva, poluchennyye na osnove khimicheskogo vzaimodeystviya disul'fidsoderzhashchikh peptidov s proizvodnymi purinovykh ili pirimidinovykh osnovaniy, farmatsevticheskie kompozitsii i preparaty na ikh osnove, sposoby ikh primeneniya dlya lecheniya infektsionnykh zabolevaniy i profilaktiki oslozhneniy. *Opubl.* 08.02.2001, BI № 02 (in Russian).
19. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Karp O.E., Assadulina N.R., Garmash S.A., Chernikov A.V., Bruskov V.I. Ispol'zovanie inozina (riboksina) posle rentgenovskogo obлучeniya dlya zashchity kletok krovi myshey. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 4: 18–24 (in Russian).
20. Yartseva A.A., Stepanov A.V., Grebenyuk A.N., Antushevich A.E. Vliyaniye moliksana na mikrobiotsenoz polosti rta posle kombinirovannogo khimioluchevogo vozdeystviya. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh.* 2014; 1: 57–63 (in Russian).
21. Stepanov A.V., Yartseva A.A., Grebenyuk A.N., Antonov V.G., Antushevich A.E. Eksperimental'noe obosnovaniye primeneniya immunomodulyatora moliksana v kachestve sredstva terapii herpesvirusnoy infektsii. *Voenno-meditsinskiy zhurnal.* 2014; 2: 64–65 (in Russian).
22. Lisitskiy D.S., Petrov A.N., Shevchuk M.K. Farmakologicheskaya korrektsiya neyrotoksicheskikh porazheniy u belykh krysov posle tyazhelyy formy ostroy alkohol'noy intoksikatsii. *Toksikol. vestn.* 2013; 1: 19–23 (in Russian).
23. Ehrlich D., Pirchl M., Humpel C. Effects of long-term moderate ethanol and cholesterol on cognition, cholinergic neurons, inflammation, and vascular impairment in rats. *Neuroscience.* 2012; 205: 154–66.
24. Tsai S.J. Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4–10), is a potential agent for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder and Rett syndrome. *Med. Hypotheses.* 2007; 68 (5): 1144–46.

A.N. Grebenyuk<sup>1</sup>, D.A. Halyutin<sup>1</sup>, V.L. Reynyuk<sup>1</sup>, A.A. Kolobov<sup>2</sup>

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY OF PEPTIDE DRUGS AT SEVERE ACUTE POISONING WITH ETHANOL

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Military Educational Establishment of Higher Professional Education «S.M. Kirov Military Medical Academy», Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Unitary Establishment «State Research Institute of Highly Pure Bio Preparations» Federal Medical and Biological Agency of Russia, 197170, Saint-Petersburg, Russian Federation

A comparative assessment of efficacy of peptides Semax, Selank, KK-1, Bestim and Moleksan is presented at highly severe acute intoxication with ethanol, based on daily survival, neurological status, state of the organism certain vital functions. An extremely severe degree of alcoholic poisoning was modelled with intragastric administration of ethanol 40% solution at 12g/kg dose (1.5 LD<sub>50</sub>). Semax was administrated intra-nasally at dose of 3 mg/kg; Selank- intranasal dose of 3 mg/kg; KK-1 – intranasal dose of 40  $\mu$ g/kg, Bestim – intranasal dose of 3 mg/kg; Moliksan intra-abdominal dose of 30 mg/kg. The preparations efficacy was evaluated by using the following application schemes: preventive one (one-time an hour before ethanol administration); therapeutic and preventive (an hour before and immediately after ethanol administration), early therapeutic (immediately after ethanol administration and then once a day during 2 consecutive days) and postponed therapeutic (30 min. after ethanol administration and then once a day during two consecutive days). It was found out that in case of intoxication caused by 1.5 LD<sub>50</sub> ethanol administration, preparation KK-1 was found to be the most efficacious under all schemes applied. The administration of this preparation prevented the nosogeny of coma and death of most poisoned animals. A preventive application of Moliksan significantly lowered the severity of poisoning., reduced 4.9-fold the number of animals in the state of terminal coma, increased by 66% survival in rats. Under the therapeutic and preventive application, Semax and Moliksan showed the greatest efficacy, providing 83% survival in poisoned rats. When applied for early therapeutic treatment, Moliksan appeared to be the most effective based on survival indicators and intoxication clinical picture. Under the postponed scheme of application, the therapeutic action of peptides was low effective.

**Key words:** intoxication, ethanol, therapy, peptides, survival, breathing rhythm, body temperature.

Материал поступил в редакцию 02.10.2014 г.