

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭТАНОЛА  
И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПЕПТИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6)

В экспериментах на крысах изучены нейротоксические эффекты, развивающиеся при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом, а также проведена сравнительная оценка эффективности пептидных препаратов «Моликсана» и «Семакса» в качестве средств коррекции этих нарушений. Функции центральной нервной системы (двигательную и исследовательскую активность, скорость принятия решения, способность к пространственной ориентации, состояние поисковой и исследовательской активности, физическую выносливость) изучали по методикам «открытое поле», «крестообразный лабиринт», «вертикальный стержень» на 2-, 5-, 7-е и 14-е сутки после введения этанола. Этанол в виде 40 % раствора вводили внутривенно в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub> (12 г/кг), моликсан – внутривенно в разовой дозе 30 мг/кг, семакс – интраназально в разовой дозе 3 мг/кг. Использовали лечебно-профилактическую (за 1 ч до и сразу после введения этанола) схему применения препаратов. Установлено, что этанол вызывает у крыс нарушение двигательной, исследовательской и поисковой активности, скорости принятия решений, пространственной ориентации и физической выносливости, которые регистрируются в течение 2 нед после начала интоксикации. Применение моликсана, семакса и их сочетания ускоряло восстановление функций центральной нервной системы, нарушенных вследствие введения высоких доз этанола. Монотерапия алкогольной интоксикации семаксом, моликсаном и комбинированная терапия совместным применением обоих препаратов не отличались по эффективности друг от друга.

Ключевые слова: этанол, интоксикация, нейротоксичность, пептиды, терапия, двигательная и исследовательская активность, пространственная ориентация, физическая выносливость.

**Введение**

Чрезвычайные ситуации, связанные с отравлениями этанолом и его суррогатами, часто встречаются как на территории Российской Федерации, так и в зарубежных странах.

По данным Российской ассоциации общественного здоровья, уровень потребления алкоголя в России является одним из самых высоких в мире, а медико-социальные, демографические и экономические последствия острой алкоголизации в нашей стране выходят на одно из первых мест. Неумеренное потребление алкоголя в течение короткого периода времени способно вызвать острое отравление этанолом, являющееся зачастую основной причиной смертельных исходов [13, 16]. В последнее десятилетие в России ежегодно регистрируются от 20 до 45 тыс. смертельных случаев от отравления алкоголем, часто связанных с групповыми и массовыми интоксикациями [8, 29].

Отравления этанолом и его суррогатами получили широкое распространение и на террито-

рии зарубежных стран: только за короткий период в 2011–2012 гг. жертвами массовых алкогольных отравлений стали 470 человек, из них с летальным исходом в Чехии – 27, в Словакии – 17, в Эквадоре – 21 человек [4].

В современной терапии неотложных состояний, связанных с употреблением алкоголя, широко используются средства с нейрометаболической активностью – ГАМК-ергические, серотонинергические, дофаминергические, холинергические модуляторы и модификаторы метаболизма спиртов [2, 24]. В лечении алкогольных интоксикаций также применяют ноотропы и антигипоксанта, которые оказывают нейропротекторное, а именно, церебропротекторное действие, а также стимулируют неспецифическую резистентность организма [11, 15]. Однако препараты этих групп не могут в полной мере решить проблемы эффективного восстановления функций центральной нервной системы (ЦНС), нарушенных вследствие алкогольной интоксикации [22, 23, 27], в связи с чем поиск

Гребенюк Александр Николаевич – д-р мед. наук проф., нач. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), гл. токсиколог-радиолог Минобороны России; e-mail: grebenyuk\_an@mail.ru;

Рейнюк Владимир Леонидович – д-р мед. наук, доц. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6); e-mail: vladton@mail.ru;

Халютин Денис Александрович – адъюнкт каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6); e-mail: hal-denis81@yandex.ru;

Давыдова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6); e-mail: davilena@yandex.ru;

Ховпачёв Алексей Андреевич – слушатель фак. подготовки врачей Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6); e-mail: hov@yandex.ru.

новых групп препаратов и расширение спектра их клинического применения в области лечения острых тяжелых отравлений этанолом остается актуальной проблемой современной токсикологии и фармакологии.

Обнадеживающие результаты доказанной эффективности пептидных соединений при критических состояниях, сопровождающихся нарушением функций ЦНС, позволяют рассматривать группу пептидных препаратов как потенциально-эффективную [17, 19, 25].

Цель исследования – изучить функции центральной нервной системы, обеспечивающие двигательную, исследовательскую и поисковую активность, скорость принятия решений, пространственную ориентацию и физическую выносливость при острой крайне тяжелой интоксикации этиловым спиртом и обосновать возможность применения пептидных препаратов «Моликсана» и «Семакса» для коррекции нейротоксических эффектов этанола.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 67 белых беспородных 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 с 8 до 20 ч при температуре  $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ . За 1 сут 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 [12, 18].

Крысы были разделены на 5 групп:

1-я – интактные животные, которых не подвергали фармакологическим и токсическим воздействиям ( $n = 7$  на протяжении всего эксперимента);

2-я – животные, которым вводили этанол и физиологический раствор в объемах, равных вводимым препаратам (исначальная выборка состояла из 24 животных, размещенных по 6 крыс в 4 клетках; после введения этанола коматозное состояние развилось у 20 животных, а к 2-м суткам наблюдения выжили 7 крыс, 29 %, которые и участвовали в дальнейшем эксперименте);

3-я – животные, которым вводили этанол и моликсан (исначальная выборка состояла из 12 животных, размещенных по 6 крыс в 2 клетках;

после введения этанола и моликсана коматозное состояние развилось у 6 животных, а к 2-м суткам наблюдения выжили 7 крыс, 58 %, которые и участвовали в дальнейшем эксперименте);

4-я – животные, которым вводили этанол и семакс (исначальная выборка состояла из 12 животных, размещенных по 6 крыс в 2 клетках; после введения этанола и семакса коматозное состояние развилось у 7 животных, а к 2-м суткам наблюдения выжили 7 крыс, 58 %, которые и участвовали в дальнейшем эксперименте);

5-я – животные, которым вводили этанол, моликсан и семакс (исначальная выборка состояла из 12 животных, размещенных по 6 крыс в 2 клетках; после введения этанола, моликсана и семакса коматозное состояние развилось у 4 животных, к 2-м суткам наблюдения выжили 8 крыс, 67 %, 7 из которых участвовали в дальнейшем эксперименте).

Таким образом, к началу исследования функций ЦНС у отравленных этанолом животных (т.е. 2-е сутки наблюдения) в каждой экспериментальной и контрольной группе было по 7 крыс.

40 % этанол вводили внутривенно при помощи зонда в дозе  $1,5 \text{ ЛД}_{50}$  (12 г/кг массы тела); в связи с большим объемом вводимого раствора дозу делили поровну на два введения через 15 мин [18]. Категории токсодоз и дозировка этанола были установлены в ходе предварительных экспериментов и соответствуют данным литературы [8, 14, 21]. При введении  $1,5 \text{ ЛД}_{50}$  этанола, растворенного в изотоническом растворе хлористого натрия (т.е. без фармакологической коррекции), летальность крыс составила 71 %, а гибель животных наступала в течение 1-х суток интоксикации, что совпадает с результатами других авторов [1, 9, 10].

В качестве средств фармакологической коррекции нейротоксических эффектов этанола использовали пептидные препараты «Моликсан» и «Семакс».

«Моликсан» является комплексным препаратом глутатиона с пептидным компонентом. 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 в виде 0,3 % раствора внутривенно в разовой дозе 30 мг/кг в объеме 1 мл на 100 г массы тела животного.

«Семакс» – синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адрено-

кортикотропного гормона (АКТГ 4–10: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), полностью лишенный гормональной активности. Препарат в виде 1% раствора назальных капель производства ЗАО «Инновационный научно-производственный центр „Пептоген“» вводили интраназально в разовой дозе 3 мг/кг.

В предыдущих исследованиях было показано, что наиболее эффективной схемой введения препаратов для терапии острой тяжелой алкогольной интоксикации была лечебно-профилактическая [5], поэтому использовали схему двукратного введения препаратов – за 1 ч до и сразу после введения этанола. Животные контрольных групп получали растворители по тем же схемам и в том же объеме, что и крысы экспериментальных групп.

Для оценки функций ЦНС у лабораторных животных использовали поведенческие методики. Двигательную и исследовательскую активность оценивали с помощью методики «открытое поле» [7]. Скорость принятия решения, способность к пространственной ориентации, состояние поисковой и исследовательской активности оценивали, используя методику «крестообразный лабиринт» [3]. Физическую выносливость оценивали с помощью вертикального стержня [12].

Наблюдение за лабораторными животными в ходе эксперимента осуществляли на протяжении 30 сут. Учитывая, что в течение 1-х суток после введения высоких доз этанола животные находились в коме, оценку изучаемых показателей функциональной активности ЦНС у выживших крыс проводили на 2-, 5-, 7-е и 14-е сутки после введения этанола.

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с вычислением среднего значения показателя и его ошибки. Достоверность различий средних значений показателей в экспериментах проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Вероятность ошибки  $p \leq 0,05$  считали достаточной для вывода о статистической значимости различий полученных данных.

### Результаты и их анализ

Установлено, что этанол вызывает у крыс нарушения двигательной и поисковой активности, а также физической выносливости, которые регистрируются в течение 14 сут от начала интоксикации, а применение моликсана, семакса и их сочетания позволяют ускорить восстановление нарушенных этанолом функций ЦНС.

**Таблица 1**  
Общая двигательная активность крыс, число перемещений ( $M \pm m$ )

| Группа животных | Срок наблюдения, сут |                  |                  |                  |
|-----------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
|                 | 2-е                  | 5-е              | 7-е              | 14-е             |
| 1-я             | 13,8 $\pm$ 1,4       | 5,2 $\pm$ 0,6    | 3,1 $\pm$ 0,9    | 2,2 $\pm$ 0,4    |
| 2-я             | 7,0 $\pm$ 2,4        | 8,4 $\pm$ 1,7    | 14,6 $\pm$ 2,6*  | 51,3 $\pm$ 16,8* |
| 3-я             | 35,3 $\pm$ 4,7*#     | 20,9 $\pm$ 3,9*# | 18,6 $\pm$ 5,1*# | 13,7 $\pm$ 3,9*# |
| 4-я             | 40,0 $\pm$ 3,9*#     | 23,1 $\pm$ 3,8*# | 14,3 $\pm$ 3,6*# | 8,1 $\pm$ 2,2*#  |
| 5-я             | 34,3 $\pm$ 6,8*#     | 27,3 $\pm$ 2,5*# | 19,7 $\pm$ 9,1*# | 14,1 $\pm$ 4,6*# |

Здесь и в табл. 2–4:

\* по сравнению с 1-й группой,  $p < 0,05$ ;

# по сравнению со 2-й группой,  $p < 0,05$ .

**Таблица 2**  
Количество горизонтальных перемещений у крыс ( $M \pm m$ )

| Группа животных | Срок наблюдения, сут |                 |                |                |
|-----------------|----------------------|-----------------|----------------|----------------|
|                 | 2-е                  | 5-е             | 7-е            | 14-е           |
| 1-я             | 10,8 $\pm$ 1,2       | 4,1 $\pm$ 0,7   | 2,4 $\pm$ 0,7  | 1,6 $\pm$ 0,2  |
| 2-я             | 4,3 $\pm$ 1,4        | 6,7 $\pm$ 1,4   | 12,9 $\pm$ 2,4 | 30,0 $\pm$ 9,3 |
| 3-я             | 29,4 $\pm$ 3,3*      | 11,7 $\pm$ 3,2  | 11,1 $\pm$ 2,9 | 12,1 $\pm$ 1,8 |
| 4-я             | 30,4 $\pm$ 4,5*      | 17,3 $\pm$ 3,5* | 12,0 $\pm$ 4,5 | 19,1 $\pm$ 2,9 |
| 5-я             | 23,7 $\pm$ 4,0*      | 14,4 $\pm$ 2,3* | 13,1 $\pm$ 7,2 | 10,6 $\pm$ 8,7 |

Так, в тесте «открытое поле» в 1-й группе животных общее количество перемещений при каждом последующем измерении уменьшалось с 30 перемещений через 12 ч после введения дистиллированной воды до 2 перемещений на 14-е сутки проведения эксперимента. У животных из 2-й группы общее количество вертикальных и горизонтальных перемещений, напротив, возрастало. Применение моликсана и/или семакса позволяло восстановить эти виды активности до показателей у животных 1-й группы (табл. 1). При этом статистически значимых отличий по эффективности монотерапии отдельными пептидными препаратами как между собой, так и с их совместным применением в любые сроки наблюдения не отмечалось.

Снижение общей двигательной активности у животных, подвергнутых острой интоксикации этанолом в высоких дозах, в основном происходило за счёт уменьшения горизонтальных перемещений животного, что свидетельствует о нарушении в большей степени исследовательской, нежели двигательной активности крыс (табл. 2). Терапия моликсаном, семаксом и их комбинацией (3-, 4-я и 5-я группы) также способствовала эффективному восстановлению этого показателя практически до уровня интактных животных.

Скорость принятия решения, способность к пространственной ориентации, состояние поисковой и исследовательской активности оценивали, используя методику «крестообразный лабиринт» (табл. 3).

При первом помещении крыс 2-й группы, подвергнутых воздействию высоких доз этанола без фармакологической коррекции, в крес-

Таблица 3

Поведенческие показатели у крыс, оцененные в крестообразном лабиринте ( $M \pm m$ )

| Срок наблюдения, сут | Показатель     | Группа животных |               |                |                |                |
|----------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
|                      |                | 1-я             | 2-я           | 3-я            | 4-я            | 5-я            |
| 2-е                  | T <sub>1</sub> | 2,1 ± 0,3       | 28,0 ± 1,8*   | 10,6 ± 3,6*#   | 5,6 ± 0,8*#    | 7,1 ± 0,8*#    |
|                      | T <sub>2</sub> | 69,3 ± 9,4      | 240,0 ± 0,0*  | 164,6 ± 30,3*# | 215,3 ± 13,1*  | 235,7 ± 4,3*   |
|                      | N <sub>1</sub> | 11,6 ± 1,1      | 1,7 ± 0,4*    | 7,1 ± 0,9*#    | 3,7 ± 1,1*     | 5,0 ± 0,8*#    |
|                      | N <sub>2</sub> | 23,4 ± 2,7      | 0,5 ± 0,4*    | 7,4 ± 3,6*     | 3,6 ± 1,8*     | 2,3 ± 0,8*     |
| 5-е                  | T <sub>1</sub> | 8,1 ± 1,4       | 17,1 ± 1,2*   | 5,7 ± 1,3#     | 5,9 ± 0,7#     | 5,0 ± 0,8#     |
|                      | T <sub>2</sub> | 41,6 ± 5,6      | 235,9 ± 2,8*  | 169,3 ± 14,5*# | 177,3 ± 19,6*# | 177,0 ± 16,7*# |
|                      | N <sub>1</sub> | 6,2 ± 0,7       | 3,4 ± 0,9     | 3,7 ± 0,5*     | 5,4 ± 0,9      | 6,7 ± 1,0      |
|                      | N <sub>2</sub> | 7,4 ± 1,2       | 2,3 ± 0,9*    | 6,9 ± 2,4      | 4,9 ± 1,3      | 6,0 ± 1,1#     |
| 7-е                  | T <sub>1</sub> | 14,8 ± 1,5      | 11,3 ± 0,8    | 7,7 ± 1,4*     | 6,0 ± 1,2*#    | 3,1 ± 0,5*#    |
|                      | T <sub>2</sub> | 17,6 ± 1,3      | 214,3 ± 15,7* | 178,0 ± 10,4*  | 155,7 ± 11,7*# | 156,6 ± 9,6*#  |
|                      | N <sub>1</sub> | 4,1 ± 0,6       | 3,7 ± 0,9     | 5,6 ± 1,5      | 4,3 ± 0,5      | 3,4 ± 0,6      |
|                      | N <sub>2</sub> | 2,7 ± 0,5       | 2,9 ± 1,9     | 3,6 ± 2,1      | 5,1 ± 1,4      | 6,6 ± 1,4      |
| 14-е                 | T <sub>1</sub> | 11,4 ± 1,4      | 5,57 ± 0,65*  | 5,9 ± 0,9*     | 5,9 ± 1,3*     | 6,7 ± 0,8*     |
|                      | T <sub>2</sub> | 14,2 ± 0,7      | 184,71 ± 6,2* | 141,9 ± 4,9*#  | 153,4 ± 5,2*#  | 96,4 ± 4,3*#   |
|                      | N <sub>1</sub> | 3,2 ± 0,6       | 10,14 ± 2,20* | 2,9 ± 0,5#     | 6,3 ± 0,8*     | 6,0 ± 1,3      |
|                      | N <sub>2</sub> | 4,1 ± 0,8       | 8,00 ± 2,65   | 2,3 ± 0,9      | 7,9 ± 1,3      | 8,3 ± 1,5      |

T<sub>1</sub> – латентный период выхода с центральной площадки, с;T<sub>2</sub> – время полного обхода лабиринта, с;N<sub>1</sub> – количество посещенных тупиков за 4 мин;N<sub>2</sub> – количество вертикальных стоек.

тообразный лабиринт (через 2 сут после введения этанола в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub>) латентный период выхода у них был существенно длительнее, чем у животных 1-й группы, что может отражать ухудшение процессов скорости принятия решений. В частности, во 2-й группе на 2-е и 5-е сутки наблюдения этот показатель был в 13,3 и 2,1 раза соответственно больше, чем у животных из 1-й группы (биологического контроля). В 3-, 4-й и 5-й группах по сравнению со 2-й группой крыс период выхода с центральной площадки лабиринта был меньше как на 2-е сутки (в 2,6, 5 и 4 раза соответственно), так и на 5-е сутки (в 3, 2,9 и 3,4 раза соответственно) эксперимента. При этом статистически значимая разница от 1-й группы у леченных пептидными препаратами животных наблюдалась лишь на 2-е сутки (в 5, 2,6 и 3,3 раза соответственно), а в более поздние сроки отличий от биологического контроля не выявили.

Следует также отметить, что у животных из 2-й группы наблюдалось резкое снижение исследовательской активности, о чём свидетельствовало уменьшение количества вертикальных стоек и отсутствие посещения тупиков по сравнению с интактными крысами 1-й группы (см. табл. 3). Наибольшие отличия по этим показателям наблюдались на 2-е сутки после интоксикации. Кроме того, под влиянием этанола у крыс также ухудшалась пространственная ориентация, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение времени полного обхода лабиринта в экспериментальных группах по сравнению с 1-й группой. При этом у животных, которым, наряду

с этанолом, вводили пептидные препараты (3-, 4-я и 5-я группы), исследовательская активность и пространственная ориентация нарушались в значительно меньшей степени.

Интоксикация этанолом приводила также к нарушению способности животных удерживаться на вертикальном стержне на 2-, 5-е и 7-е сутки наблюдения, что может рассматриваться как проявление мышечной релаксации, нарушение силы и выносливости (табл. 4). Применение моликсана, семакса и их сочетания достоверно увеличивало время удержания животных на стержне на 2-е сутки после начала интоксикации в 2,2, 2,0 и 2,6 раза соответственно. Наблюдавшийся эффект регистрировался на протяжении 5 сут, а у животных, получавших оба пептидных препарата, – в течение 7 сут эксперимента.

Ранее было установлено, что пептидные препараты при системном введении обладают церебропротекторной активностью, заключающейся в психоактивирующем действии пептидов как на интактных, так и отравленных этанолом (0,8 ЛД<sub>50</sub> и 1,5 ЛД<sub>50</sub>) крыс [5, 9, 20]. Показано также, что применение пептидов в ранние сроки интоксикации этанолом в дозе 0,8 ЛД<sub>50</sub> приводит к более быстрому восстановлению двигательной и исследовательской активности лабораторных животных [1, 10]. Полученные нами данные на интактных крысах, крысах, подвергшихся воздействию высоких доз этанола, а также этанола и фармакологической коррекции пептидными препаратами, совпадают с результатами исследований других авторов [1, 9, 10, 20, 27] и дополняют их.

Таблица 4  
Время удержания крыс на вертикальном стержне, с ( $M \pm m$ )

| Группа животных | Срок наблюдения, сут |                 |                 |                |
|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                 | 2-е                  | 5-е             | 7-е             | 14-е           |
| 1-я             | 60,0 $\pm$ 0,0       | 60,0 $\pm$ 0,0  | 60,0 $\pm$ 0,0  | 60,0 $\pm$ 0,0 |
| 2-я             | 19,3 $\pm$ 6,2*      | 28,1 $\pm$ 3,4* | 46,0 $\pm$ 5,1* | 60,0 $\pm$ 0,0 |
| 3-я             | 38,7 $\pm$ 4,7#*     | 56,6 $\pm$ 1,7# | 56,4 $\pm$ 2,8  | 60,0 $\pm$ 0,0 |
| 4-я             | 43,3 $\pm$ 6,1#*     | 49,9 $\pm$ 4,7# | 42,9 $\pm$ 8,3  | 58,6 $\pm$ 1,4 |
| 5-я             | 50,0 $\pm$ 5,3#      | 46,9 $\pm$ 5,8# | 60,0 $\pm$ 0,0# | 57,1 $\pm$ 2,9 |

Механизм церебропротекторного действия семакса может быть связан с его влиянием на текучесть синаптических мембран, модуляцию рецепторных функций, процессы фосфорилирования белков, торможением активации микроглии и избыточного синтеза нейротоксичных цитокинов [20, 25, 26]. Каждый из этих механизмов может играть существенную роль в реализации нейротоксического действия этанола [8, 11, 19, 28]. Кроме того, семакс обладает самостоятельным нейротрофическим свойством, что особенно важно для ускорения восстановления нарушенных функций центральной нервной системы [26].

Лечебные эффекты моликсана, вероятно, связаны с его цито- и нейропротекторной активностью. Показано, что как пептидная (окисленный глутатион), так и непептидная (инозин) компонента моликсана повышают устойчивость клеток к действию ксенобиотиков [6]. Возможно, этот же механизм лежит в основе защитного действия моликсана в отношении нейронов головного мозга, подвергающихся токсическому действию этанола [9, 21].

Сочетание нейро- и цитопротекторных механизмов также может объяснить высокую эффективность комбинированного применения семакса и моликсана в качестве средств коррекции нарушений функций ЦНС, развивающихся вследствие нейротоксического действия высоких доз этанола.

### Заключение

Таким образом, в ходе проведенных нами исследований установлено, что этанол в высоких дозах (1,5 ЛД<sub>50</sub>) способен оказывать нейротоксическое действие, проявляющееся в нарушениях двигательной, исследовательской и поисковой активности, скорости принятия решений, пространственной ориентации и физической выносливости отравленных крыс. При этом выявленные у отравленных крыс нарушения функций ЦНС регистрируются в течение не менее 14 сут после моделирования острой тяжелой алкогольной интоксикации.

Показано, что изученные пептидные препараты способны уменьшать выраженность нейротоксических эффектов этанола, поскольку

применение моликсана, семакса и их сочетания позитивно влияет на двигательную, исследовательскую и поисковую активность, скорость принятия решений и пространственную ориентацию, а также улучшает физическую выносливость животных. При этом монотерапия острой крайне тяжелой алкогольной интоксикации семаксом или моликсаном и комбинированная терапия совместным применением

обоих препаратов не отличаются по эффективности друг от друга.

Выявленный эффект моликсана и семакса на течение крайне тяжелой интоксикации этанолом достаточно важен, так как позволяет не только снизить степень тяжести интоксикации (что было показано и ранее), но и обеспечивает более быстрое восстановление нарушенных этанолом функций ЦНС.

### Литература

1. Башарин В.А. Нейропептиды и субстраты энергетического обмена в терапии тяжелых отравлений депримирующими веществами (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2011. – 40 с.
2. Бонитенко Е.Ю., Бонитенко Ю.Ю. Влияние совместного применения этанола и ингибитора алкогольдегидрогеназы на токсичность этиленгликоля // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2009. – № 4. – С. 42–47.
3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Наука, 1992. – 250 с.
4. Гасанов И.И. [и др.]. Анализ роли суррогатных алкогольных напитков в формировании феномена высокой алкогольной смертности в мире // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 92–93.
5. Гребенюк А.Н. [и др.]. Эффективность нейропептида и гепатопротекторов пептидной и непептидной природы в терапии острых крайне тяжелых отравлений этиловым спиртом // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2014. – № 1. – С. 136–141.
6. Кожемякин Л.А., Кожемякин А.Л. 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 : патент № 2178710 Рос. Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К38/08, А61К31/505, А61К31/52, А61К31/7052, А61Р31/00, А61Р33/00. – № 2001103535/14, заявл. 08.02.2001 ; опубл. 27.01.2002, Бюл. 3.
7. Кругликов Р.И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. – М.: Наука, 1981. – 211 с.
8. Курсов С.В. [и др.] Острое отравление этанолом // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 7/8 (46/47). – С. 22–35.

9. Лисицкий Д.С. [и др.]. Фармакологическая коррекция нейротоксических поражений у белых крыс после тяжелой формы острой алкогольной интоксикации // Токсикол. вестн. – 2013. – № 1. – С. 19–23.
10. Лисицкий Д.С. [и др.]. Применение пикамилона и ноопепта, а также их сочетания у белых крыс для устранения последствий тяжелой степени острой алкогольной интоксикации // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2014. – № 1. – С. 156–159.
11. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Спирты. – СПб. : Фолиант, 2004. – 112 с.
12. Миронов Н.А. [и др.]. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств : в 2 ч. – М. : Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
13. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. – М. : Либроком, 2009. – 320 с.
14. Нужный В.П. [и др.]. Сравнительное экспериментальное исследование острого и подострого токсического действия коньяка и виски // Наркология. – 2002. – № 10. – С. 46–52.
15. Острые отравления этанолом и его суррогатами / ред. Ю.Ю. Бонитенко. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. – 225 с.
16. Осыченко А.С., Донника А.Д. Особенности статистических данных отравлений алкоголем // Adv. Curr. Nat. Sci. – 2011. – № 8. – С. 128–130.
17. Рохлина М.Л. [и др.]. Принципы фармакотерапии опийной наркомании // Наркология. – 2002. – № 11. – С. 28–30.
18. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / ред. Р.У. Хабриев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
19. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2008. – 416 с.
20. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов // Мед. акад. журн. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 3–23.
21. 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. – Vol. 205. – P. 154–166.
22. Garcia-Moreno L., Cimadevilla J. Acute and chronic ethanol intake: Effects on spatial and non-spatial memory in rats // Alcohol. – 2012. – Vol. 46, N 8. – P. 757–762.
23. Irwin C. [et al.]. The effects of dehydration, moderate alcohol consumption, and rehydration on cognitive functions // Alcohol. – 2013. – Vol. 47, N 3. – P. 203–213.
24. Johnson B.A. [et al.]. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial // Arch. Gen. Psychiatry. – 2004. – Vol. 61, N 9. – P. 905–912.
25. Sewald N., Jakubke H. Peptides: chemistry and biology. – Wiley-VCH, 2002. – 543 p.
26. Tsai S.J. [et al.]. 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. – Vol. 68, N 5. – P. 1144–1146.
27. Walker B.M. [et al.]. Effects of prolonged ethanol vapor exposure on forced swim behavior, and neuropeptide Y and corticotropin-releasing factor levels in rat brains // Alcohol. – 2010. – Vol. 44, N 6. – P. 487–493.
28. Witt E.D. Research on alcohol and adolescent brain development: opportunities and future directions // Alcohol. – 2010. – Vol. 44, N 1. – P. 119–124.
29. Zaridze D. [et al.]. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case – control study of 48 557 adult deaths // Lancet. – 2009. – Vol. 373, N 9682. – P. 2201–2214.

Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2014. N 3. P. 70–77.

**Grebenyuk A.N., Reinyuk V.L., Khalyutin D.A., Davydova E.V., Khovpachev A.A.** Eksperimental'naya otsenka neirotoksicheskikh effektiv etanola i ikh korrektsiya peptidnymi preparatami [Experimental evaluation of neurotoxic effects of ethanol and their correction by peptide preparations]

The Kirov Military Medical Academy (Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6)

Grebenyuk Aleksandr Nikolaevich – Dr. Med. Sci. Prof., Head of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Kirov Military Medical Academy (Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6); e-mail: grebenyuk\_an@mail.ru

Reinyuk Vladimir Leonidovich – Dr. Med. Sci., Assistant Prof. of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Kirov Military Medical Academy (Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6); e-mail: vladton@mail.ru;

Khalyutin Denis Aleksandrovich – post-graduate student of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Kirov Military Medical Academy (Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6); e-mail: hal-denis81@yandex.ru;

Davydova Elena Vladimirovna – PhD Med. Sci., Assistant Prof. of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Kirov Military Medical Academy (Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6); e-mail: davilena@yandex.ru;

Khovpachev Aleksei Andreevich – student, Kirov Military Medical Academy (Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6); e-mail: hov@yandex.ru.

**Abstract.** In experiments on inbred rats neurotoxic effects of ethanol developing at acute severe intoxication by ethanol and comparative evaluation of effectiveness of peptide preparations molixan and semax as means of correction of these violations are studied. The central nervous system function (motor and research performance, decision-making speed, ability to dimensional orientation, a condition of search and research activity, physical endurance) studied by techniques «open field», «a cruciform labyrinth», «a vertical core» on 2, 5, 7 and 14 days after ethanol introduction. 40 % ethanol was administrated per os in dose 1.5 LD<sub>50</sub> (12 g/kg), semax – intranasal in a single dosage of 3 mg/kg, molixan was injected intraperitoneum in a single dosage of 30 mg/kg. It was used treatment and prophylactic scheme of application of preparations (in 1 h prior to and right after ethanol introduction). It was established that ethanol causes in rats violation of motor, research and search performance, speed of a decision-making, dimensional orientation and physical endurance within two weeks after intoxication beginning. Application of molixan, semax and their combinations improved restitution of the central nervous system functions caused by ethanol intoxication. Drunkenness monotherapy of semax or molixan and the combined therapy by collateral application of both preparations did not differ by efficiency from each other.

**Keywords:** ethanol, intoxication, neurotoxic effects, peptide preparations, therapy, physical and research activity, dimensional orientation, physical endurance.

### References

1. Basharin V.A. Neuropeptidy i substraty energeticheskogo obmena v terapii tyazhelykh otravlenii deprimiruyushchimi veshchestvami (eksperimental'noe issledovanie) [Neuropeptides and substrates of a power exchange in therapy of a severe poisoning by depriving agents (experimental study)]: Dissertation Dr. Med. Sci. Sankt-Peterburg. 2011. 40 p. (In Russ.)
2. Bonitenko E.Yu., Bonitenko Yu.Yu. Vliyaniye sovmestnogo primeneniya etanola i ingibitora alkohol'degidrogenazy na toksichnost' etilenglikolya [Effect of joint use of ethanol and inhibitor of alcohol dehydrogenase on toxicity of ethylene glycol]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations]. 2009. N 4. P. 42–47. (In Russ.)
3. Buresh Ya., Bureshova O., Kh'yuston Dzh.P. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya [Techniques and the main experiments on brain and behavior studying]. Moskva. 1992. 250 p. (In Russ.)
4. Gasanov I.I. [et al.]. Analiz roli surrogatnykh alkohol'nykh napitkov v formirovaniy fenomeny vysokoiy alkohol'noi smertnosti v mire [The analysis of a role of substitute alcoholic beverages in formation of a phenomenon of high alcoholic mortality in the world]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in current natural sciences]. 2013. N 9. P. 92–93. (In Russ.)
5. Grebenyuk A.N. [et al.]. Effektivnost' neuropeptida i gepatoprotektorov peptidnoi i nepeptidnoi prirody v terapii ostrykh kraine tyazhelykh otravlenii etilovym spirtom [Comparative study of efficacy of neuropeptide and hepatoprotectors of peptide and nonpeptide origin in therapy of extremely acute poisoning with ethanol]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military Medical Academy]. 2014. N 1. P. 136–141. (In Russ.)
6. Kozhemyakin L.A., Kozhemyakin A.L. Individual'nye veshchestva, poluchennyye na osnove khimicheskogo vzaimodeystviya disulfidododerzhashchikh peptidov s proizvodnymi purinovykh ili pirimidinovykh osnovanii, farmatsevticheskie kompozitsii i preparaty na ikh osnove, sposoby ikh primeneniya dlya lecheniya infektsionnykh zabolevaniy i profilaktiki oslozhnenii [The individual substances received on the basis of chemical interaction the disulfide containing peptides with derivatives of purine or the pyrimidine alkaloids, pharmaceutical compositions and preparations on their basis, ways of their application for treatment of infectious diseases and prevention of complications] : patent na izobretenie N 2178710 Rossii, zayavleno 08.02.2001 [the patent for the invention No. 2178710 of Russia, it is declared 08.02.2001]. (In Russ.)
7. Kruglikov R.I. Neurokhimicheskie mekhanizmy obucheniya i pamyati [Neurochemical mechanisms of training and memory]. Moskva. 1981. 211 p. (In Russ.)
8. Kursov S.V. [et al.]. Ostroe otravlenie etanolom [Acute poisoning with ethanol]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii* [Medicine of urgent conditions]. 2012. N 7/8. P. 22–35. (In Russ.)
9. Lisitsky D.S. [et al.]. Farmakologicheskaya korrektsiya neirotoksicheskikh porazhenii u belykh krysov posle tyazheloi formy ostroi alkohol'noi intoksikatsii [Pharmacological correction of neurotoxic injuries at white rats after severe form of acute alcohol intoxication]. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological review]. 2013. N 1. P. 19–23. (In Russ.)
10. Lisitsky D.S. [et al.]. Primenenie pikamilona i noopepta, a takzhe ikh sochetaniya u belykh krysov dlya ustraneniya posledstviy tyazheloi stepeni ostroi alkohol'noi intoksikatsii [Application of picamilone and noopept and also their combinations at white rats for elimination of consequences of severe form of acute alcohol intoxication]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military Medical Academy]. 2014. N 1. P. 156–159. (In Russ.)
11. Markizova N.F., Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Bonitenko E.Yu. Spirty [Alcohols]. Sankt-Peterburg. 2004. 112 p. (In Russ.)
12. Mironov N.A. [et al.]. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guide to carrying out preclinical researches of medicines]. Moskva. 2012. Part. 1. 944 p. (In Russ.)
13. Nemtsov A.V. Alkohol'naya istoriya Rossii: noveishiy period [Alcoholic history of Russia: the newest period]. Moskva. 2009. 320 p. (In Russ.)
14. Nuzhnyi V.P. [et al.]. Sravnitel'noe eksperimental'noe issledovanie ostrogo i podostrogo toksicheskogo deystviya kon'yaka i viski [Comparative experimental study of acute and subacute toxic effect of cognac and whisky]. *Narkologiya* [Narcology]. 2002. N 10. P. 46–52. (In Russ.)
15. Ostrye otravleniya etanolom i ego surrogatami [Acute poisonings with ethanol and its substitutes]. Ed. Yu.Yu. Bonitenko. Sankt-Peterburg. 2005. 225 p. (In Russ.)
16. Osyachenko A.S., Donnika A.D. Osobennosti statisticheskikh dannykh otravlenii algokolem [Features of statistical data about alcohol poisonings]. *Adv. Curr. Nat. Sci.* 2011. N 8. P. 128–130. (In Russ.)
17. Rokhlina M.L. [et al.]. Printsipy farmakoterapii opioinoi narkomanii [Principles of pharmacotherapy of opium drug addiction]. *Narkologiya* [Narcology]. 2002. N 11. P. 28–30. (In Russ.)
18. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances]. Ed. R.U. Khabriev. Moskva. 2005. 832 p. (In Russ.)

19. Shabanov P.D. Psikhofarmakologiya [Psychopharmacology]. Sankt-Peterburg. 2008. 416 p. (In Russ.)
  20. Shabanov P.D. Farmakologiya peptidnykh preparatov [Pharmacology of peptide preparations]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal* [Medical Academic Journal]. 2008. Vol. 8, N 4. P. 3–23. (In Russ.)
  21. Ehrlich D., Pirchi M., Humpel C. Effects of long-term moderate ethanol and cholesterol on cognition, cholinergic neurons, inflammation, and vascular impairment in rats. *Neuroscience*. 2012. Vol. 205. P. 154–166.
  22. Garcia-Moreno L., Cimadevilla J. Acute and chronic ethanol intake: Effects on spatial and non-spatial memory in rats. *Alcohol*. 2012. Vol. 46 (8). P. 757–762.
  23. Irwin C. [et al.]. The effects of dehydration, moderate alcohol consumption, and rehydration on cognitive functions. *Alcohol*. 2013. Vol. 47 (3). P. 203–213.
  24. Johnson B.A. [et al.]. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61 (9). P. 905–912.
  25. Sewald N., Jakubke H. Peptides: chemistry and biology. Wiley-VCH. 2002. 543 p.
  26. 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. Vol. 68 (5). P. 1144–1146.
  27. Walker B.M. [et al.]. Effects of prolonged ethanol vapor exposure on forced swim behavior, and neuropeptide Y and corticotropin-releasing factor levels in rat brains. *Alcohol*. 2010. Vol. 44 (6). P. 487–493.
  28. Witt E.D. Research on alcohol and adolescent brain development: opportunities and future directions. *Alcohol*. 2010. Vol. 44 (1). P. 119–124.
  29. Zaridze D. [et al.]. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case – control study of 48 557 adult deaths. *Lancet*. 2009. Vol. 373 (9682). P. 2201–2214.
- Received 09.08.2014

---

#### Глубокоуважаемые коллеги!

1 ноября 2014 г. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова состоится Всеармейская научно-практическая конференция: **«Актуальные проблемы медицинского обеспечения войск (сил) в повседневной деятельности и в военное время»**. На конференции планируется рассмотреть следующие вопросы:

1. Организация медицинского обеспечения соединений и частей войскового звена в мирное и военное время.
2. Организация медицинского обеспечения оперативных объединений в мирное и военное время.
3. Медицинское обеспечение войск (сил) в арктической зоне.
4. Совершенствование структуры госпитальной базы.
5. Медицинское обеспечение соединений, частей и организаций видов Вооруженных сил РФ, родов войск (сил) в мирное и военное время.
6. Совершенствование организации хирургической и терапевтической помощи в Вооруженных силах РФ в мирное и военное время.
7. Совершенствование организации государственного санитарно-эпидемиологического надзора и медицинских санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в Вооруженных силах РФ в мирное и военное время.
8. Совершенствование обеспечения медицинской техникой и имуществом в Вооруженных силах РФ в мирное и военное время.

Требования к оформлению тезисов: объем – до двух страниц формата А4 через 1,5-интервала с полями: слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – по 2 см, шрифт Times New Roman 12-го размера средней жирности. Первая строка – фамилия и инициалы авторов (строчными буквами), вторая – название доклада (прописью), третья – название организации и города (строчными буквами).

Иванов И.И., Сергеев А.А.

НАЗВАНИЕ ПУБЛИКАЦИИ

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

Тезисы представлять в двух печатных экземплярах и электронном виде на электронном носителе в текстовом редакторе «Word 2003» и позже с экспертным заключением, подтверждающим, что в материалах тезисов не содержится сведений, имеющих ограничительные грифы распространения, или содержатся сведения, имеющие ограничительный гриф распространения «ДСП». На втором печатном экземпляре должны быть указаны: должность, ученая степень, ученое и воинское звание, почтовый адрес, контактный телефон авторов и их подписи.

По результатам конференции планируется издать два сборника материалов (открытый и закрытый с грифом в виде дополнительного выпуска журнала «Вестник Российской военно-медицинской академии» № 5 за 2014 г.). Материалы в закрытый сборник следует представлять согласно действующему положению приказа Министра обороны РФ 2005 г. № 010. По вопросам закрытого сборника следует обращаться в кабинет № 532 учебно-лабораторного корпуса академии к Ю.А. Воронину.

Заявки на участие в конференции и тезисы докладов в открытый сборник направлять В.О. Королеву по адресу: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра организации и тактики медицинской службы. Тел. (812) 292-34-47 (дежурный), моб. +7-953-365-97-91, адрес электронной почты: valentincorolev2008@yandex.ru

Окончательный срок приема тезисов 1 ноября 2014 г.