

ՀՏԴ 577.112.5, 612.393.1, 616-092.9

DOI: 10.54503/0514-7484-2024-64.4-39

Սուր ալկոհոլային թունավորում և պեպտիդային բնույթի դեղամիջոցների կիրառման հեռանկարները

Ա.Մ. Մարկոսյան, Զ.Վ. Կարապետյան, Օ.Հ. Նազարյան,
Մ.Հ. Դանիելյան

ՀՀ ԳԱԱ ազատ. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22

Բանալի բառեր. սուր ալկոհոլային թունավորում, պաթոգենեզ, պեպտիդային բնույթի դեղամիջոցներ

Ներկայումս աշխարհում քիմիական միացություններով թունավորման ասպարեզում մահացու ելքերի քանակով առաջին տեղն է զբաղեցնում էթանոլով սուր թունավորումը: Սուր թունավորում, որպես կանոն, դիտվում է էթանոլի՝ մի քանի օրվա ընթացքում անընդմեջ օգտագործման ժամանակ կամ քրոնիկ ալկոհոլիզմով տառապող անձանց շրջանում [8, 11]:

Սուր և քրոնիկ ալկոհոլային թունահարումների կանխորոշումը, կանխարգելումը և բուժման առավել արդյունավետ մեթոդների մշակումը եղել և մնում են տեսական և գործնական բժշկության ամենաարդիական պրոբլեմներից մեկը [7, 34]: Սպիրտների ընդունումը ողջ աշխարհում՝ դրանց լայն կիրառման և դյուրամատչելիության շնորհիվ, սուր թունավորումների գլխավոր պատճառներից մեկն է [11, 13]: Այսպես, յուրաքանչյուր 10 վայրկյանը մեկ աշխարհում ալկոհոլից մահանում է 1 մարդ: Ռուսաստանի Դաշնությունում ալկոհոլային թունավորումից տարեկան գրանցվում է 500 հազ. մահվան դեպք [8], եվրոպական երկրներում՝ մոտ 120 հազ. մարդ, ամերիկյան երկրներում՝ մոտ 80 հազ. մարդ [30]:

Էթանոլի ազդեցությունն օրգանիզմի վրա հիմնականում պայմանավորված է նրա նեյրոտոքսիկ և հեպատոտոքսիկ էֆեկտներով: Այդ է պատճառը, որ էթանոլով պայմանավորված խանգարումները կանոնավորվում են առաջին հերթին նեյրո- կամ հեպատոտոքսիկ դեղամիջոցներով: Ներկայումս էթանոլով պայմանավորված թունավորումների ժամանակ լայն կիրառություն ունեն նեյրոմետաբոլիկ ակտիվությամբ օժտված դեղամիջոցները՝ սպիրտների փոխանակության γ -ամինակարապաթթու-, սերոտոնին, դոֆամին- և խոլիներգիկ մոդուլատորները [1, 16] և հեպատոպրոտեկտորները (Էսենցիալե, հեպտրալ և այլն): Սակայն վերը նշված դեղամիջոցները չեն կարող լիարժեք վերականգնել ալկոհոլային թունահարության ժամա-

նակ տեղի ունեցող նյութափոխանակային խանգարումները ինչպես լյարդում, այնպես էլ կենտրոնական նյարդային համակարգում (ԿՆՀ), [24, 52]: Դրա հետ կապված՝ միանգամայն արդիական է դեղամիջոցների նոր խմբերի և դրանց կիրառման սպեկտրի ընդլայնումը ակոհոլային թունավորման ժամանակ, ինչը հնարավորություն կտա կանխելու ակոհոլային ինքնաթունահարության վաղ բարդությունները, հեռավոր հետևանքները և հետևաբար նաև անբարենպաստ ելքերը [19]:

Ակոհոլային սուր թունավորման բուժման ժամանակ մի շարք հետազոտողներ մատնանշում են պեպտիդային բնույթի դեղամիջոցների կիրառման հեռանկարը [4, 10, 12, 14]: Դրանք օժտված են նյարդապաշտպանիչ ազդեցությամբ, նվազեցնում են սուր ակոհոլային թունավորման արդյունքում առաջացած նեյրոտոքսիկ խանգարումների արտահայտվածությունը և տևողությունը: Դեղամիջոցների ցածր դեղաչափերը ցուցաբերում են բարձր ակտիվություն, բուժական դեղաչափերով կիրառման դեպքում բնութագրվում են էական կողմնակի երևույթների բացակայությամբ [17, 45]: Այսպես, ցույց է տրված, որ սեմաքսի 0,8 ՄԴ50 դեղաչափով ինտրանազալ ներմուծումն օրգանիզմ էթանոլով թունավորումից 3ժ առաջ արագացնում է նյարդաբանական և վեգետատիվ ցուցանիշների վերականգնումը և նվազեցնում կենդանիների մահացությունը: Օրեքսին Ա-ն և օրեքսին Բ-ն նվազեցնում են ակոհոլով սուր թունավորման ժամանակ թմբիկի վիճակում դիտվող ռեֆլեքսների կորստի տևողությունը՝ շնորհիվ հիստամին-, նորադրենալին- և սերոտոնիներգիկ համակարգերի ակտիվացման [28]: Ցույց է տրված, որ ծովային կոլագենի պեպտիդի պերորալ ներմուծումը էթանոլով սուր թունավորումից առաջ և հետո նպաստում է շարժումների կոորդինացիայի բարելավմանը և էթանոլի կենսատրանսֆորմացիայի արագացմանը [32]: Ապացուցված է նոոտրոպ և նեյրոնոդուլացնող ակտիվությամբ օժտված պեպտիդային դեղամիջոց Նոոպեպտի արդյունավետությունն էթանոլով սուր թունավորման ժամանակ [10]: Վերջին տարիներին ստեղծվել են պեպտիդային բնույթի մի շարք նոր դեղամիջոցներ (կարտագեն, սելանկ, մոլիքսան և այլն), որոնք փորձարկումների ժամանակ ցույց են տվել որոշակի նեյրո- և հեպատոպրոտեկտորային ակտիվություն [2, 12, 16, 17]: Սակայն դրանց արդյունավետությունը՝ որպես էթանոլով սուր թունավորման կանխարգելման և բուժման սխեմաներում կիրառվող դեղամիջոցների, դեռևս չի բացահայտվել:

Էթանոլի հատկությունները

Համաձայն G.Honge-ի և S.Gleason-ի սանդղակի՝ էթանոլը դասվում է չափավոր տոքսիկություն ունեցող միացությունների շարքում: Նրա մահացու դեղաչափը համապատասխանում է 0,5–5 գ/կգ զանգվածին: Հատկան-

շական է, որ ացետալդեհիդի տոքսիկությունը մոտ 30 անգամ մեծ է, քան էթանոլինը: Կարճաժամկետ օգտագործման և ալկոհոլի հանդեպ տոլերանտության բացակայության դեպքում մահացու դեղաչափը մեծահասակների համար կազմում է 300–400 գ, իսկ տոլերանտության առկայության դեպքում՝ մինչև 800 գ մաքուր էթանոլ (5,0–13,0 գ/կգ):

Էթանոլի թմրեցնող ազդեցությունը կախված է արյան մեջ նրա կոնցենտրացիայից, տոլերանտության աստիճանից, ռեգորբցիայի աստիճանից և ինտոքսիկացիայի փուլից: Ինչքան արագ է աճում էթանոլի կոնցենտրացիան արյան մեջ, այնքան ուժեղ է նրա թմրեցնող էֆեկտը: Թմրեցնող ազդեցությունն ավելի մեծ է էթանոլի ռեգորբցիայի, քան դուրսբերման փուլում: 20–50 մլ մաքուր էթանոլ ընդունելու դեպքում նրա կոնցենտրացիան արյան մեջ 0,1–1,0 գ/լ է, ինչն ուղեկցվում է թեթև էֆորիայով: 40–50 մլ (1,0–2,0 գ/լ) էթանոլ ընդունելուց հետո գրանցվում է գինեհարություն, իսկ 80–200 մլ-ի (2,0–3,0 գ/լ) դեպքում՝ նարկոտիկ փուլ: 160–300 մլ և ավելի (3,0–5,0 մինչև 12,0 գ/լ) մաքուր էթանոլի ընդունումը մարդու մոտ առաջացնում է առեֆլեքսիայով ուղեկցվող խոր թմբիր, ապնոէ և ցավային զգայունության իսպառ կորուստ (ասֆիկտիկ փուլ), [17]:

Էթանոլի մոլեկուլների քիչ դիսոցումը և շատ թույլ բևեռայնությունը պայմանավորում է նրա լուծելիությունը՝ ցանկացած քանակով ջրի հետ խառնվելու յուրահատկությունը: Էթանոլն օժտված է բարձր հիդրոֆիլությամբ: Նրա լուծելիությունը ջրում 20–25°C պայմաններում հավասար է անվերջության: Էթանոլը լավ լուծվում է նաև լիպոֆիլային լուծիչներում և ճարպերում (ջրի և ճարպի միջև էթանոլի բաշխման գործակիցը 25°C ջերմաստիճանում հավասար է 0,035-ի): Նշված հատկությունները թույլ են տալիս էթանոլին արագ տարածվել օրգանիզմի բոլոր ջրային ֆազերում և հեշտությամբ անցնել կենսաթաղանթներով [9, 13]:

Մարդու օրգանիզմը պարունակում է աննշան քանակով էթանոլ: Այն նյութափոխանակության միջանկյալ արգասիք է կամ էլ առաջանում է աղիներում խմորման ընթացքում: Նրա կոնցենտրացիան արյան մեջ չի գերազանցում 0,003 գ/լ-ը: Peros ընդունման դեպքում էթանոլի 20%-ը ներծծվում է ստամոքսում, 80%-ը՝ բարակ աղիներում: Էթանոլի ռեգորբցիան ադեստամոքսային տրակտից շատ արագ է կատարվում: Ընդ որում ստամոքսում գտնվող սննդային զանգվածը դժվարացնում է ալկոհոլի ներծծումը վերջինիս ադսորբցիայի հետևանքով: Էթանոլի կրկնվող ընդունումների դեպքում ռեգորբցիան արագանում է: Այն բարձր է նաև ստամոքսի հիվանդություններով (գաստրիտ, խոցային հիվանդություն) անձանց շրջանում: Լինելով ճարպալույծ միացություն՝ էթանոլը հեշտությամբ օրգանիզմ է անցնում նաև մաշկի միջոցով [33]:

Էթանոլի առավելագույն կոնցենտրացիան արյան մեջ գրանցվում է ընդունումից 1 ժ հետո, այնուհետև կոնցենտրացիան աճում է ողնուղեղա-

յին հեղուկում, որտեղ պահպանվում է բարձր մակարդակի վրա մինչև մի քանի ժամ: Դրանից հետո արյան մեջ և լիքվորում էթանոլի պարունակությունը փոխվում է զուգահեռ: Օրգանիզմում էթանոլի առավելագույն կոնցենտրացիան գրանցվում է գլխուղեղի և ուղեղիկի կեղևում, պոչավոր կորիզում, այնուհետև՝ թոքերում, փայծաղում, երիկամներում: Լյարդում էթանոլի իրական կոնցենտրացիան դժվար է որոշել, քանի որ այն հեպատոցիտներում ենթարկվում է ակտիվ կենսաբանական ձևափոխման [49]:

Էթանոլի բաշխումն օրգանիզմի հյուսվածքներում և կենսաբանական հեղուկներում գլխավորապես կախված է նրանցում պարունակվող ջրի քանակից: Քանի որ էթանոլն օժտված է բարձր հիդրոֆիլությամբ, նրա տեսակարար զանգվածն օրգանում ուղիղ համեմատական է ջրի քանակին և հակառակ՝ տվյալ օրգանում ճարպային հյուսվածքի պարունակությանը: Օրգանիզմ մուտք գործած էթանոլի գերակշռող մասը (90–95%) ներգրավվում է նյութափոխանակության մեջ, 2–4%-ը դուրս է բերվում երիկամներով, 3–7%-ը՝ արտաշնչվող օդի հետ: Ընդ որում մեզի դուրսբերման և թոքերի օդափոխության արագացումն էապես չի ազդում էթանոլի դուրսբերման արագության վրա: Էթանոլի մեծ մասը լյարդի միկրոսոմներում ենթարկվում է կենսատրանսֆորմացման՝ յուրաքանչյուր 1 գ հյուսվածքում 9 մմոլ/ժ արագությամբ: Մինչդեռ, օրինակ, գլխուղեղում էթանոլի օքսիդացման արագությունը չի գերազանցում 60 նմոլ/ժ-ը:

Էթանոլի կենսատրանսֆորմացումը հիմնականում տեղի է ունենում 3 ուղիներով: Առաջին ուղին կապված է ալկոհոլդեհիդրոգենազ (ԱԼԴ) և ալդեոքսիդեհիդրոգենազ (ԱԼԴԳ) ֆերմենտների գործունեության հետ: Այս ուղիով օքսիդանում է էտոլդեն էթանոլի 80–90%-ը: Երկրորդն օքսիդացման ՆԱԴՖԻ կախյալ ուղին է, որը գործում է ֆլավոպրոտեին, ցիտոքրոմ P₄₅₀ և ֆոսֆատիդիլիտիկ պարունակող միկրոսոմային համակարգի մասնակցությամբ: Համակարգը տեղակայված է հեպատոցիտների հարթ էնդոպլազմային ցանցում և ապահովում է օրգանիզմ մուտք գործած 10–25% էթանոլի փոխակերպումը: Ընդ որում ալկոհոլի քրոնիկ ընդունման դեպքում այս ուղու ակտիվությունը կարող է զգալիորեն աճել: Էթանոլի՝ մինչև ալդեոքսիդեհիդի օքսիդացման երրորդ ուղին ընթանում է կատալազի և ջրածնի գերօքսիդի մասնակցությամբ: Այս ուղիով մետաբոլիզվում է էթանոլի 5%-ը [48]: ԱԼԴԳ-ի ազդեցությամբ էթանոլը վերածվում է ալդեոքսիդի՝ միաժամանակ վերականգնելով ՆԱԴ-ը: Բնականոն պայմաններում ալդեոքսիդի ԱԼԴԳ-ի մասնակցությամբ փոխակերպվում է ալդեոքսիդ, որի մոտ 25%-ը յուրացվում է լյարդում, մոտ 70%-ը՝ այլ օրգաններում, մնացածը դուրս է բերվում մեզի հետ: Ալկոհոլային թունավորման ժամանակ դիտվող էներգետիկ պրոցեսների խաթարումը որոշ չափով պայմանավորված է նաև ամոնիակի արտադրության աճով, որի չեզոքացմանը մասնակցում է 2-օքսիբուտիրատը: Արդյունքում միտոքոնդրիումներ

րում առաջանում է Կրեբսի ցիկլի ամենահզոր սուբստրատներից մեկի՝ սուկցինատի դեֆիցիտ [29, 51]:

Էթանոլի ազդեցությունը գլխուղեղի բջիջների վրա

Էթանոլի ազդեցությունը հյուսվածքային շնչառության վրա պայմանավորված է նրա ներգործությամբ այն միացությունների վրա, որոնք էներգիայի աղբյուր են նյարդային բջիջների համար: Բարձր չափաբաժնով էթանոլի ընդունումը բերում է Կրեբսի ցիկլի ֆերմենտների ակտիվության նվազման, որի արդյունքում զգալիորեն իջնում է գլյուկոզի յուրացումը գլխուղեղում: Մեծանում է պիրոխաղողաթթու/կաթնաթթու հարաբերակցությունը: Չնայած ուղեղային արյունահոսքի ավելացմանը՝ գլյուկոզի յուրացումը նվազում է: Միաժամանակ խանգարվում է նաև ամինաթթուների տրանսամինացումը՝ հանգեցնելով նեյրոմեդիատորների հավասարակշռության խախտման:

Էթանոլի չափաքանակի ավելացումը նպաստում է գլխուղեղում դրանց կոնցենտրացիայի նվազմանը, ինչն առավելագույնս ի հայտ է գալիս ակոհոլով թունավորման տերմինալ փուլում: Էթանոլի թիմոնալեպտիկ ազդեցությունը (բարձր տրամադրություն, էֆորիա) բացատրվում է կատեխոլամինների հանդեպ հեմատաէնցեֆալիկ պատնեշի թափանցելիության աճով, որը վերջիններս նորմալ ֆիզիոլոգիական վիճակում չեն կարողանում հաղթահարել: Հեմատաէնցեֆալիկ պատնեշի ֆունկցիայի նվազումը մարդու մոտ դիտվում է դեռևս գինեհարության ախտանիշների ի հայտ գալուց հետո: Էթանոլի և ադրենալինի (նորադրենալինի) միաժամանակ ներմուծումը հեշտացնում է սպիրտի անցումը հեմատաէնցեֆալիկ պատնեշով՝ առաջացնելով կարճաժամկետ դեպրեսիվ էֆեկտ: Էֆորիան պայմանավորված է ԿՆՀ-ում β -էնդորֆինի և էնկեֆալինների սինթեզի խթանումով և դրանց փոխանակության արագացումով [5, 18]:

Էթանոլի ընդունումից 1 ժ անց ուղեղային հյուսվածքում աճում է արգելակիչ միջնորդների կոնցենտրացիան: Առաջին հերթին կտրուկ աճում է γ -ամինակարազաթթվի (ԳԱԿԹ) մակարդակը: Ընդ որում բարձրացման աստիճանը պայմանավորվում է արյան մեջ և լիքվորում էթանոլի կոնցենտրացիայով: Ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի ասֆիկտիկ փուլում՝ ԳԱԿԹ-ի պարունակությունը գլխուղեղում առավել բարձր է: Էթանոլի՝ ԳԱԿԹ-ի ազդեցությամբ պայմանավորված կոնցենտրացիայի աճը գլխուղեղում թեթև գինեհարության փուլում դիտարկվում է որպես պատասխան ռեակցիա՝ ուղղված դրդող ամինաթթուների և կատեխոլամինների ազդեցությամբ պայմանավորված ԿՆՀ-ի գրգռվածության իջեցմանը: Բարձր չափաբաժնով էթանոլն արգելափակում է դրդող ամինաթթուների ձերբագա-

տումը և խթանում արգելակիչ ԳԱԿԹ-երգիկ նեյրոնների գործունեությունը [15]:

Էթանոլի փոխանակության միջանկյալ արգասիքը՝ ացետատը, բարձրացնում է էնդոգեն ադենոզինի արտադրությունը: Խթանելով հետսինապտիկ պուրիներգիկ ընկալիչները՝ ադենոզինը նպաստում է արգելակող միջնորդների սինթեզի ակտիվացմանը և դրող միջնորդների սինթեզի արգելակմանը՝ ուժեղացնելով էթանոլի բարձր չափաքանակների ճնշող ազդեցությունը: Հարկ է նշել, որ կոֆեինը և այլ մեթիլքսանտիններ, որոնք ադենոզինի անտագոնիստներ են, թուլացնում են ալկոհոլի թմրեցնող ազդեցությունը:

Ազատ ացետիլխոլինի մակարդակի նվազումը նյարդային հյուսվածքում մատնանշում է ԿՆՀ-ի ընդհանուր ակտիվության ընկճումը: Էթանոլի ներմուծումն առաջ է բերում դոզակախյալ սթրեսային ռեակցիաներ, որոնք պայմանավորված են կենսաբանական ամինների մակարդակի փոփոխություններով: Էթանոլը (առավել ևս ացետատը) խթանում է նորադրենալինի փոխանակությունը գլխուղեղում: Էթանոլի բարձր չափաքանակները գրեթե 2 անգամ ավելացնում է դոֆամինի մակարդակը գլխուղեղում, ինչը նպաստում է շարժողական ակտիվության ուժեղացմանը (գրգռվածության փուլում): Այնուհետև գլխուղեղում ԳԱԿԹ-ի (որը հսկում է դոֆամիներգիկ նյարդաբջիջների ակտիվությունը) կոնցենտրացիայի աճմանը զուգահեռ դրական լոկոմոտոր էֆեկտը փոխվում է հիպոդինամիայի [22]:

Էթանոլի ընդունումը նպաստում է գլխուղեղում սերոտոնինի մակարդակի իջեցմանը: Ընդ որում սերոտոնինի փոխանակության ինտենսիվությունն իջնում է ընդունած էթանոլի կոնցենտրացիայի բարձրացմանը զուգահեռ: Սերոտոնինային դեֆիցիտը դրսևորվում է հոգեբանական նեգատիվիզմով, դեպրեսիայով, էպիլեպտաձև համախտանիշի զարգացմամբ [21]:

Ալկոհոլով թունավորման մեխանիզմները

Ալկոհոլով թունավորման մեխանիզմներից մեկը պայմանավորված է հիպոգլիկեմիայի զարգացմամբ: Ալկոհոլով թունավորման ժամանակ արյան մեջ գլյուկոզի առավել ցածր մակարդակը դիտվում է էթանոլի ընդունումից 8–10 ժ հետո, մինչդեռ գլյուկոզի մակարդակն արյան մեջ կարող է նվազել 30–80%-ով: Ալկոհոլի նկատմամբ առավել զգայուն են շաքարախտով հիվանդները: Պատճառն այն է, որ էթանոլը խթանում է ինսուլինի արտադրությունը: Այս հարցում որոշակի դեր ունի նաև գլիկոզենի պահուստի նվազումը յարդում, որը հաճախ ուղեկցում է քրոնիկ ալկոհոլիզմին և շաքարախտին: Ացետալդեհիդի ազդեցությամբ նվազում է և գլյուկոզի անցումը յարդից դեպի արյուն [31, 35]:

Ածխաջրային և թթվածնային քաղցը գլխուղեղում ուղեկցվում է ոչ միայն ֆունկցիոնալ, այլև կառուցվածքային փոփոխություններով՝ ընդհուպ մինչև նրա առանձին հատվածներում այտուցի և նեկրոզի առաջացում: Առաջին հերթին տուժում են գլխուղեղի ավելի ուշ ֆիլոգենետիկ ծագում ունեցող կառույցները, գլխավորապես նրա կեղևը: Այնուհետև խախտվում է հիպոգլիկեմիայի հանդեպ կայուն այլ հատվածների ֆունկցիոնալ վիճակը: Հիպոգլիկեմիայի հանդեպ նվազագույն զգայունություն ունեն երկարավուն ուղեղի կենտրոնները: Այդ է պատճառը, որ շնչառությունը, անոթային տոնուսը և սրտի աշխատանքը շարունակվում են անգամ այն դեպքում, երբ ծանր հիպոգլիկեմիան հիվանդի մոտ հանգեցնում է անդարձելի դեկորտիկացիայի զարգացման [51]:

Էթանոլի օգտագործումն առաջ է բերում 3 վիճակներ՝ ալկոհոլային գինեհարություն, ալկոհոլային թունավորում և ալկոհոլային ինքնաթունահարություն (ինտոքսիկացիա), [40]:

Ալկոհոլային գինեհարության ժամանակ հիվանդի գիտակցությունը մթազնաձ չէ, սակայն կարող են նկատվել տարբեր աստիճանի թեթև շեղումներ, էյֆորիա:

Ալկոհոլային թունավորումը բնութագրվում է թմբիրի (կոմա) զարգացմամբ ենթամահացու չափաքանակով էթանոլի ընդունումից հետո, տևում է 6–12 ժ: Շնչառության և արյան շրջանառության սուր անբավարարության պատճառով այն կարող է հանգեցնել մահվան: Շնչառական անբավարարությունը հիմնականում ունի կենտրոնաձին բնույթ, սակայն կարող է զարգանալ նաև շնչուղիների օբստրուցիայի հետևանքով: Ազատ կատեխոլամինների մակարդակի նվազումն արյան մեջ, էթանոլի հակասեբոտոնինային ազդեցությունը, ինչպես նաև ալկոհոլի ուղղակի գրգռիչ ազդեցությունը ստամոքսի, 12-մատնյա և բարակ աղիների լորձաթաղանթի վրա, ռեակտիվ գաստրոդուոդենիտի, այտուցային պանկրեատիտի զարգացումն այն գործոններն են, որոնք ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի ժամանակ բերում են աղիքի պարեզի (աղիքային ֆունկցիոնալ անանցանելիություն) զարգացման: Ներստամոքսային ճնշման աճը ստամոքսի պարունակության տարհանման խախտման և կերակրափողի սֆինկտերի տոնուսի նվազման արդյունքում հանգեցնում է փսխման և բարձրացնում է թթվասպիլրացիոն համախտանիշի (Մենդելսոնի համախտանիշ), ծանր օբստրուկտիվ-ռեստրիկտիվ շնչառական անբավարարության ռիսկը [25]:

Տարբերում են ալկոհոլային թմբիրի 2 փուլ՝ մակերեսային (չափավոր) և խորը: Մակերեսային թմբիրը բնութագրվում է գիտակցության կորստով, եղջերաթաղանթային, բիբային ռեֆլեքսների, ցավային զգայունության ընկճումով, նյարդաբանական ախտանիշների անկայունությամբ: Հիվանդների մոտ հաճախ դիտվում են դեմքի, աչքի լորձաթաղանթի հիպերեմիա, հևոց,

տախիկարդիա, անոթային տոնուսի թուլացում զարկերակային հիպերթենզիայի միտումով:

Խոր թմբիրը բնութագրվում է ցավային զգացողության գրեթե իսպառ բացակայությամբ, բիրային, եղջերաթաղանթային, ջլային ռեֆլեքսների կտրուկ նվազումով, մկանային ատոնիայով, հիպոթերմիայով: Խոր թմբիրն ուղեկցվում է սրտային արտանետման ընկճումով, անոթային տոնուսի նվազումով: Դիտվում են արտահայտված տախիկարդիա, սրտային ռիթմի խոր խանգարումներ, զարկերակային ճնշումն իջած է: Որպես կանոն, հեղուկի կորստի պատճառով իջած է շրջանառող արյան ծավալը, ծայրամասային երակային ցանցը չի եզրագծվում [21, 43]:

Էթանոլով սուր թունավորումը սովորաբար ուղեկցվում է հիպերտոնիկ ջրազրկման զարգացումով: Այն բնութագրվում է ազատ ջրի պարունակության նվազմամբ և պլազմայի մոլյար կոնցենտրացիայի աճով: Արյան մեջ պարունակվող 1 գ/լ (1 %) ալկոհոլը բերում է պլազմայի օսմոլյարության՝ 22 մօսմ/լ աճով, ինչը սկզբում ուղեկցվում է ջրի ինտերստիցիումից անոթներ անցմամբ, ներանոթային հեղուկի ծավալի աճով, երիկամային արյունահոսքի և կծիկային ֆիլտրացիայի արագացմամբ: Միաժամանակ էթանոլը ճնշում է հակադիուրետիկ հորմոնի արտադրությունը, ինչը նպաստում է խողովակային ռեաբոորբցիայի արագության նվազմանը: Այս գործոնների փոխազդեցության հետևանքով էթանոլի ընդունումից հետո զգալիորեն աճում է երիկամներով ջրի դուրսբերումն օրգանիզմից: Ծանր ջրազրկման դեպքում նվազում է շրջանառող արյան ծավալը, արյան մածուցիկության և կատեխոլամինների քանակության բարձրացման հետևանքով աճում են ծայրամասային անոթային դիմադրողականությունը և ծանրաբեռնվածությունը սրտի վրա: Շրջանառող արյան ծավալի նվազումը և սրտային արտադրման ընկճումը հանգեցնում են շրջանառային հիպօքսիայի զարգացման, զարկերակային ճնշման և դիուրեզի նվազման [27]:

Ջրային փոխանակության խախտման ծանրությունը երբեմն պայմանավորված է լինում նրանով, որ օրգանիզմում ջրի ընդհանուր դեֆիցիտն ուղեկցվում է գլխուղեղի նյութի այտուցմամբ: Պատճառն այն է, որ գլխուղեղի նեյրոններում աերոբ օքսիդացման խախտման պայմաններում աճում են անաերոբ գլիկոլիզի ակտիվությունը և փոխանակության չօքսիդացված արգասիքների ներթոշային կոնցենտրացիան, ինչն էլ ԿՆՀ-ի բջիջներում պայմանավորում է օսմոլյարության աճը [26]:

Թմբիրից դուրս գալուց հետո հիվանդների մոտ ի հայտ են գալիս գլխացավեր, սիրտ-անոթային համակարգի խանգարումներ, սուր գաստրիտի, այտուցային պանկրեատիտի երևույթներ: Զարգանում է հետալկոհոլային սոմատիկ վեգետատիվ համախտանիշ (ՀՄՎՀ), որի հիմքում ընկած են նեյրոմեդիատորների փոխանակային խանգարումները, ացետալդեհիդի տոքսիկ ազդեցությունը, ջրաէլեկտրոլիտային և թթվահիմնային

փոխանակության խախտումները: ԿՆՀ-ում կտրուկ իջնում է ԳԱԿԹ-ի, սերոտոնինի, էնդորֆինների և էնկեֆալինների արտադրությունը: ԳԱԿԹ-ի անբավարարության պատճառով գլխուղեղում աճում է դոֆամինի և նորադրենալինի ձերբագատումը, սակայն համապատասխան ընկալիչների զգայունությունը մնում է ցածր մակարդակի վրա: Միաժամանակ գլխուղեղում աճում է դրդող ամինաթթուների կոնցենտրացիան: Նեյրոմեդիատորների քանակի հավասարակշռության խախտումն առաջ է բերում հոգեբանական նեգատիվիզմի երևույթ: Հիվանդները դառնում են դուրսագրգիռ, ագրեսիվ, շուտ հոգնում են: Դոֆամիներգիկ ընկալիչների հիմնական լիգանդի հանդեպ խնամակցության նվազման արդյունքում իջնում են լոկոմոտոր ակտիվությունը, ըմբռնումային պրոցեսը, զարգանում է դեպրեսիվ վիճակ [47]:

Ալկոհոլային ինքնաթունահարության զարգացմանը նպաստում է էթանոլի փոխանակության արգասիքների տոքսիկ ազդեցությունը, մինչդեռ արյան մեջ էթանոլ կարող է և չհայտնաբերվել: Ալկոհոլային ինքնաթունահարության աստիճանը որոշելու համար պարտադիր է որոշել էթանոլի կոնցենտրացիան արյան մեջ: Բուն էթանոլային ինքնաթունահարության դեպքում էթանոլի մակարդակը պլազմայում փոխվում է կլինիկական ախտանիշների դրսևորմանը զուգահեռ:

Հաստատված է, որ վերը նշված ընկալիչների արագ վերականգնմանը կարելի է հասնել էթանոլի կրկնակի ներմուծմամբ: Այս մեխանիզմը դիտարկվում է որպես ալկոհոլային կախվածությունը գործարկող գործոն: Աբստինենցիան ուղեկցվում է արյան մեջ նորադրենալինի բարձր կոնցենտրացիայով և մեզի հետ ադրենալինի, նորադրենալինի, դոֆամինի դուրսբերման աճով [21]:

Լյարդի ալկոհոլային ախտահարում

Ալկոհոլային ինքնաթունահարության ժամանակ ներքին օրգաններում, ի հաշիվ նրանցում արյան շրջանառության խախտման և դեստրուկտիվ պրոցեսների զարգացման, տեղի են ունենում կառուցվածքային որոշակի փոփոխություններ, որոնք ուղղված են հոմեոստազի պահպանմանը: Ինքնաթունահարության ժամանակ ալկոհոլի բարձր կոնցենտրացիայի ազդեցության հետևանքով զարգանում են այտուցներ և շուրջանոթային արյունազեղումներ հատկապես գլխուղեղում և թոքերում, ավելի հազվադեպ սրտամկանում, մակերիկամներում, լյարդում [20]:

Լյարդի ծանրագույն սուր ալկոհոլային թունավորման ուլտրակառուցվածքային փոփոխություններից են հեպատոցիտների ցիտոպլազմայի արտահայտված հիդրատացիան, միտոքոնդրիումների այտուցումը և դեստրուկցիան, մանր լիպիդային ներառուկների առկայությունը, բջիջների

նեկրոզը [36, 37]: Լյարդի ալկոհոլային ախտահարման հիմքում ընկած են բջիջների, այդ թվում՝ հեպատոցիտների, թաղանթների կարևոր կառուցվածքային բաղադրամասերի՝ ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի ընկճումը և հարմարվողական փոփոխությունները, որոնք ուղեկցվում են դրանց գերօքսիդացմամբ և թաղանթների մածուցիկության բարձրացմամբ: Հեպատոցիտների թաղանթների վնասումը հանգեցնում է թաղանթների ընկալչական ֆունկցիայի և տարբեր ազդակների փոխանցման պրոցեսների խանգարման: Ֆոսֆոլիպիդային կազմի փոփոխությամբ է պայմանավորված կարևորագույն թաղանթկախյալ ֆերմենտային համակարգերի՝ ադենիլատցիկլազի, մեթիլտրանսֆերազի, ցիտոքրոմօքսիդազ և այլ ֆերմենտների գործունեության խաթարումը [38, 42]:

Լինելով նյութափոխանակության տոքսիկ և ռեակտիվ արգասիք՝ ացետալդեհիդը հանգեցնում է լիպիդների գերօքսիդացման ուժեղացման, ինչը բերում է բջջաթաղանթների ապակազմավորման: Կապվելով որոշ սպիտակուցների և ֆերմենտների հետ՝ ացետալդեհիդը հանգեցնում է նեոհակաձինների առաջացման և լյարդի հիմնական հակաօքսիդանտի՝ գլուտաթիոնի պաշարների սպառման: Հեպատոցիտների կորիզում ացետալդեհիդը ճնշում է վերականգնողական պրոցեսները՝ պայմանավորելով քաղցկեղային պրոցեսների զարգացումը [44, 50]:

Հետալկոհոլային սումատիկ վեգետատիվ համախտանիշ (ՀՄՎՀ)

Էթանոլով թունավորման ժամանակ առաջացող գլխուղեղի այտուցը պայմանավորված է ոչ միայն էթանոլի անմիջական ազդեցությամբ, այլև արտաքին շնչառության ֆունկցիայի խախտմամբ: Զարգանում է թոքերի գերօդափոխություն, որը բերում է հիպերկապնիայի և հիպօքսիայի, իսկ վերջիններս առաջացնում են գլխուղեղի այտուց: Հիպօքսիան, վնասելով նեյրոնների թաղանթները, խախտում է նրանց թափանցելիությունը, իսկ հիպերկապնիան բերում է անոթների, այդ թվում՝ գլխուղեղի թուլացման: Օքսիգենաթերապիան կարող է բերել հիպօքսիայի վերացման, սակայն հիպերկապնիայի բուժման համար հիվանդին նշանակում են թոքերի արհեստական օդափոխություն, որն արդյունավետ միջոց է գլխուղեղի այտուցի ժամանակ՝ ապահովելով գազափոխանակությունը:

Հակաայտուցային միջոցներից են գլյուկոկորտիկոիդները (դեքսամետազոն, պրեդնիզոն): Այտուցի նվազմանը նպաստում է և ռաջիոնալ ինֆուզիոն բուժումը: Վերջինիս կազմում ներառվում են օսմոտիկ ակտիվ նյութեր, որոնք ունակ են գլխուղեղի հյուսվածքից դուրս բերելու ջուրը (դեքստրաններ), [3, 11]:

ՀՄՎՀ-ի բուժումը պետք է ուղղված լինի վեգետատիվ նյարդային համակարգի, ջրաաղային և թթվահիմնային փոխանակության խանգարում-

ների կարգավորմանը, ինքնաթունահարության համախտանիշի և հոգեկան խանգարումների վերացմանը: Իրականացվող միջոցառումների ծավալը կախված է ՀՄՎՀ-ի կլինիկական դրսևորումների ծանրության և հոմեոստազի փոխհատուցվածության աստիճանից: Կատարում են հետևյալ միջոցառումները.

1. Հիպերտոնիկ ջրազրկման վերացում: Հեղուկի դեֆիցիտի լրացումը սկսում են իզոտոնիկ աղային լուծույթների ներարկումից, քանի որ 5%-անոց գլյուկոզի ներարկումը կարող է խթանել ազատ ջրի արագ անցումը ԿՆՀ-ի ինտերստիցիալ տարածություն:

2. Էներգետիկ անբավարարության վերացում: Կատարում են գլյուկոզի ներարկում, որը զուգակցում են թիամին քլորիդի և կոկարբօքսիլազի կիրառմամբ: Թիամինը կարևոր է ալկոհոլային պսիխոզների կանխարգելման գործում:

3. Թթվահիմնային հավասարակշռության շտկում:

4. Ացետալդեհիդի էֆեկտների չեզոքացում: Կատարում են ասկորբի-նաթթվի և թիամինի ներարկում: Ացետալդեհիդի սինթեզը կարելի է դանդաղեցնել ացետիլսալիցիլաթթվի և կվամատելի ներմուծմամբ:

5. Հեմոդինամիկայի շտկում: Հեմոռեոլոգիական խնդիրները բարելավվում են ջրազրկման, շրջանառող ներանոթային հեղուկի դեֆիցիտի վերացմանը զուգընթաց: Սրտամկանի պաշտպանության և առիթմիաների կանխարգելման համար օգտագործում են կալցիումի անտագոնիստներ (վերապամիլ): Հիպերթենզիայի ժամանակ դրական ազդեցություն են թողնում անգիոտենզին փոխարկող ֆերմենտի ինհիբիտորները (էնալապրիլ), մագնեզիումի սուլֆատը:

ԿՆՀ-ի դոֆամիներգիկ մեխանիզմների վերականգնումը նպաստում է ենթատեսաթումբ-մակուլեղ-մակերիկամ համակարգի ակտիվության սահմանափակմանը, ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոնի ձերբագատման արգելափակմանը, β-էնդոքֆինի արտադրության մեծացմանը, ծայրամասերում ադրենալինի և նորադրենալինի ձերբագատման նվազմանը: Վերանում են էքստրապիրամիդալ անբավարարության նշանները (թրեմոր), վերականգնվում է լոկոմոտոր ակտիվությունը: Նմանատիպ էֆեկտի կարելի է հասնել ՀՄՎՀ-ի ժամանակ էթանոլի նշանակմամբ:

Ալկոհոլային գաստրոդուոդենիտի երևույթները վերացնելու և լյարդի ֆունկցիան կայունացնելու նպատակով կիրառում են անտացիանիդներ և հեպատոպրոտեկտորներ: Ստամոքսաաղիքային տրակտի ֆունկցիայի նորմավորմանը նպաստում են ադելվատ ինֆուզիոն բուժումը, թթվահիմնային հավասարակշռության կարգավորումը, հեմոդինամիկայի և միկրոշրջանառության խախտումների շտկումը [23]:

Ինչպես հայտնի է, անկախ վնասող գործոնի բնույթից, ախտաբանական փոփոխությունների առաջին օղակներից է թաղանթների վնասումը,

որը բերում է բջջի հոմեոստազի պահպանման, ռեպարացիային և քսենոբիոտիկների վնասազերծմանը մասնակցող միտոքոնդրիումային և միկրոսոմալ ֆերմենտների կասկադի խաթարման: Հաջորդ փուլն է բջջում էներգիայի առաջացման խաթարումը և ազատ ռադիկալների կուտակումը, ինչն իր հերթին բերում է բջջի վնասման և մահվան 2 տիպային մեխանիզմների՝ հիպօքսիկ և ազատ ռադիկալային նեկրոբիոզի: Առաջացած արատավոր շրջանը թույլ չի տալիս հեպատոցիտներին իրականացնել բնական դետոքսիկացիայի մեխանիզմները [41]:

Այսպիսով, դեղաբանական կոռեկցիայի տեսանկյունից լյարդի համար առավել արդյունավետ դեղամիջոցներ կարող են հանդիսանալ հակաօքսիդանտային բջջապրոտեկտորները և էներգետիկ փոխանակությունը վերականգնող դեղամիջոցները: Դրանց թվին է պատկանում մոլիբդան դեղամիջոցը:

Մոլիբդանը 1:1 հարաբերությամբ ինոզին և դինատրիումի գլիցիլ-ցիստեինիլ-գլուտամատ (գլուտաթիոն) պարունակող օրգանական աղ է: Դեղամիջոցի կազմ ընդգրկված ինոզինն օժտված է նյարդապաշտպանիչ և հակահիպօքսանտային ազդեցությամբ: Դեղամիջոցն անմիջական մասնակցություն ունի գլյուկոզի փոխանակության մեջ՝ հիպօքսիայի և ԱԵՖ-ի ցածր մակարդակի պայմաններում նպաստելով դրա արագացմանը: Այն ակտիվացնում է պիրոլիսադոդաթթվի փոխանակությունը՝ ապահովելով հյուսվածքային շնչառության բնականոն ընթացքը: Բացի դրանից, դեղամիջոցի կազմի մեջ մտնող ինոզինը խթանում է նուկլեոտիդների և Կրեբսի ցիկլի որոշ ֆերմենտների սինթեզը: Ներթափանցելով բջիջներ՝ այն բարձրացնում է նրանց էներգետիկ պոտենցիալը, պահպանում է գլիայի և նյարդաբջիջների կենսունակությունը հիպօքսիայի ժամանակ, խթանում է քսանոնների վերականգնումը վնասումից հետո: Դեղամիջոցը մասնակցում է վնասազերծման կենտրոնական ֆերմենտներից մեկի՝ հեմօքսիգենազ 1-ի ակտիվացմանը, որը գլուտաթիոն ռեդուկտազի, գլուտաթիոն տրանսֆերազի, քինոն օքսիդազի հետ մեկտեղ ճնշում է օքսիդատիվ սթրեսի ժամանակ ընթացող պրոցեսները՝ նպաստելով բջջի օքսիդավերականգնողական պոտենցիալի նորմավորմանը: Բացի դրանից, դեղամիջոցն ակտիվացնում է լյարդի վնասազերծող ֆունկցիան, կարգավորում է բջջի նյութափոխանակային պրոցեսները, նպաստում է բջջային ընկալիչների զգայունության վերականգնմանը:

Ցույց է տրված, որ դեղամիջոցի ազդեցության հիմնական մեխանիզմը պայմանավորված է նրա կազմի մեջ մտնող ինոզինով և իրացվում է Աւադենոզինային ընկալիչների միջոցով: Ինոզինը վերջիններս ակտիվացնող լիգանդ է [39]: Հարկ է նշել, որ Աւադենոզինային ընկալիչները հանդիպում են գլխուղեղի գրեթե բոլոր կառույցներում՝ կեղևում, հիպոկամպում, թալամուսի կորիզներում և այլն [6]: Գծավոր զոլավոր մարմնում Աւադենո-

զինային ընկալիչները գտնվում են ԳԱԿԹ-երգիկնեյրոնների վրա: ԳԱԿԹ-նյարդաբջիջները մեծ քանակով առկա են գլխուղեղի այն կառույցներում, որոնք պատասխանատու են մկանային տոնուսի, վերջույթները շարժելու, կողմնորոշման ռեակցիայի, սննդային վարքի համար, մասնակցում են ներքին օրգանների ֆունկցիայի կարգավորմանը: Կարելի է ենթադրել, որ էթանոլով սուր թունավորման ժամանակ դիտվող կենսական ֆունկցիաների ընկճումը տեղի է ունենում ԳԱԿԹ-ընկալիչների ֆունկցիայի խաթարման արդյունքում, իսկ դեղամիջոցի կազմի մեջ մտնող ինոզինը մեծ արդյունավետությամբ կանոնավորում է առաջացած փոփոխությունները: Առադենոզինային ընկալիչների ակտիվացումն ինոզինով նպաստում է որոշ կալիումական անցուղիների բացմանը [46]: Ցույց է տրված, որ K-իոնների հոսքը դեպի թաղանթ ԳԱԿԹ-երգիկ նյարդաբջիջներում նվազեցնում է էթանոլով պայմանավորված թաղանթի հիպերբևեռացումը, ինչը բերում է ԳԱԿԹ-ի արգելակող ազդեցության իջեցման:

Այսպիսով, վերջին տարիների գրականության վերլուծությունից հետևում է, որ էթանոլով սուր թունավորման ախտածնության և բարդությունների զարգացման մոլեկուլային մեխանիզմները մնում են լիովին չպարզաբանված: Դրա հետ կապված՝ անհրաժեշտություն է առաջանում խոր և բազմակողմանի հետազոտել ալկոհոլային թունավորման ախտածնության թաղանթային ասպեկտները, ինչպես նաև բացահայտել մոլիբդանի և որոշ այլ նյարդակարգավորիչ կամ հեպատոպրոտեկտորային հատկություններով օժտված դեղամիջոցների արդյունավետությունը խանգարված նյութափոխանակային ուղիների, կարևորագույն կենսական ֆունկցիաների կանոնավորման և կենդանիների ապրելիության բարձրացման ուղղությամբ էթանոլով սուր թունավորման ժամանակ:

Էթանոլով սուր թունահարության բուժման արդյունավետության ցածր մակարդակը և բարձր մահացածությունը, ինչպես նաև կիրառվող դեղամիջոցներից առաջացող անցանկալի կողմնակի երևույթները նոր խնդիրներ են դնում բուժման առավել արդյունավետ մեթոդների մշակման համար:

Գրականության տվյալները վկայում են էթանոլի և նրա մետաբոլիտի՝ ացետալդեհիդի արտահայտված նեյրոտրոպ ազդեցության մասին, որը բնութագրվում է հոգեկան, վեգետատիվ, նյարդային խանգարումներով: Խանգարումների հիմքում ընկած է էթանոլի մեմբրանոտոքսիկ և սինապտոտրոպ ներգործությունը, որը պայմանավորված է իոնային տրանսպորտի և ընդհանուր առմամբ մեղիատորային համակարգի վրա նրա ազդեցությամբ: Այդ պայմաններում ԿՆՀ-ում խանգարվում է հավասարակշռությունը խթանող և արգելակող մեղիատորային համակարգերի միջև: Էթանոլի ազդեցությամբ γ -ամինոկարապաթոն-, գլուտամատ-, օպիատ- և սերոտոնիներգիկ համակարգերի առաջացած փոփոխությունները կարող

են հանգեցնել գիտակցության, շնչառության, հեմոդինամիկայի և այլ խանգարումների: Նկատվում են ՆԱԴ-կախյալ ռեակցիաների, հետևաբար նաև ԱԵՖ-ի ռեսինթեզի խաթարումներ: Վերջինս հանգեցնում է գլիկոլիզի կոմպենսատոր ակտիվացման, որի թթվային արգասիքներն ագետատի հետ մեկտեղ նպաստում են մետաբոլիկ ացիդոզի զարգացմանը [5, 13]: Ելնելով վերոհիշյալից՝ բուժական միջոցառումները նպատակահարմար է կազմակերպել նաև էթանոլի նեյրոտոքսիկ ազդեցության վնասազերծման ուղղությամբ:

Ընդունված է 30.05.24

Острое алкогольное отравление и перспективы применения препаратов пептидной природы

А.М. Маркосян, К.В. Карапетян, О.А. Назарян, М.А. Даниелян

Согласно современным литературным данным, на высоком методическом уровне ведутся интенсивные и многосторонние изучения острой и хронической алкогольной интоксикации в направлении нейрональной дегенерации в различных отделах мозга. В структуре отравлений этанолом важное место занимают тяжёлые степени отравления, которые являются одной из значимых причин повышенной смертности населения.

Диагностика, профилактика и разработка более эффективных методов лечения острых и хронических отравлений алкоголем были и остаются одной из наиболее актуальных проблем теоретической и практической медицины. Токсические эффекты этанола, как известно, обусловлены основным продуктом его метаболизма – ацетальдегидом. Последний является высокоактивным в химическом отношении соединением, способным легко взаимодействовать со многими другими молекулами, в том числе белками, пептидами и аминокислотами. Поэтому одним из путей уменьшения токсического действия этанола на организм может быть использование веществ, способных прямо взаимодействовать со свободным ацетальдегидом и снижать его уровень в крови, органах и тканях. Так как влияние этанола на организм обусловлено, главным образом, его нейротоксическим и гепатотоксическим действием, то расстройства, вызванные этанолом, в первую очередь регулируют нейро- или гепатотропными препаратами. Существующие схемы лечения при крайне тяжёлых отравлениях этанолом показали невысокую эффективность, поэтому необходим поиск лекарственных средств среди фармакологических групп препаратов, которые ранее не применялись при такой степени тяжести отравления этанолом. Препаратами выбора могут быть пептиды, показавшие высокую эффективность при лечении критических состояний организма, сопровождающихся нарушением деятельности центральной нервной системы и печени. Они обладают нейропротекторным действием, уменьшают выраженность и продолжительность

нейротоксических расстройств, вызванных острым алкогольным отравлением. Низкие дозировки препаратов проявляют высокую активность, при применении в терапевтических дозировках, характеризуются отсутствием существенных побочных эффектов. С данных позиций хорошо зарекомендовали себя препараты пептидной природы, к числу которых относится моликсан.

Acute Alcohol Poisoning and Prospects for the Use of Peptide Drugs

A.M. Markosyan, K.V. Karapetyan, O.H. Nazaryan, M.H. Danielyan

According to modern literature data, intensive and multifaceted studies of acute and chronic alcohol intoxication in the direction of neuronal degeneration in various parts of the brain are being conducted at a high methodological level. In the structure of ethanol poisoning, an important place is occupied by severe degrees of poisoning, which are one of the significant causes of increased mortality in the population.

Diagnosis, prevention and development of more effective methods of treating acute and chronic alcohol poisoning have been and remain one of the most pressing problems of theoretical and practical medicine. The toxic effects of ethanol are known to be caused by the main product of its metabolism, acetaldehyde. The latter is a highly chemically active compound that can easily interact with many other molecules, including proteins, peptides and amino acids. Therefore, one of the ways to reduce the toxic effect of ethanol on the body may be the use of substances that can directly interact with free acetaldehyde and reduce its level in the blood, organs and tissues. Since the effect of ethanol on the body is mainly due to its neurotoxic and hepatotoxic effects, disorders caused by ethanol are primarily regulated with neuro- or hepatotropic drugs. Existing treatment regimens for extremely severe ethanol poisoning have shown low effectiveness, so it is necessary to search for drugs among pharmacological groups of drugs that have not previously been used for this degree of severity of ethanol poisoning. The drugs of choice may be peptides that have shown high effectiveness in the treatment of critical conditions of the body, accompanied by disruption of the central nervous system and liver. They have a neuroprotective effect reducing the severity and duration of neurotoxic disorders caused by acute alcohol poisoning. Low dosages of drugs exhibit high activity, when used in therapeutic dosages, and are characterized by the absence of significant side effects. From these positions, drugs of a peptide nature, which include Molixan, have proven themselves well.

Գրականություն

1. Бонитенко Е.Ю., Гребенюк А.Н., Башарин В.А. и др. Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. Бюл. эксперим. биол. и мед., 2010, 3, с. 300–304.

2. Бузанов Д.В., Петрова Н.В., Афанасьев В.Б. и др. Применение моликсана для раннего лечения алкогольной комы. Скорая медицинская помощь, 2016, 4, с. 70–75.
3. Головкин А.И. Отрезвляющие средства, изменяющие токсикодинамику этанола. Биомедицинская химия, 2013, т. 59, вып. 6, с. 604–621.
4. Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е., Халютин Д.А., Маркосян А.М. Эффективность нейропептида и гепатопротекторов пептидной и непептидной природы в терапии острых крайне тяжелых отравлений этиловым спиртом. Вестник Российской военно-медицинской академии, 2014, 1(45), с. 136–141.
5. Долго-Сабуров В.Б., Петров А.Н., Лисицкий Д.С., Беляев В.А. Центральные нейрохимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности и зависимости (обзор литературы). Токсикология, 2011, т. 12, с. 1423–1436.
6. Киселевский Ю.В., Оганесян Н.А. Аденозин и P1-пуринергические рецепторы ЦНС. Журнал ГГМУ, 2003, 1, с. 9–12.
7. Краева Ю.В., Брусин К.М., Кондрашов Д.Л. и др. Исследование структуры острых отравлений на догоспитальном и госпитальном этапах. Биомед. журнал «Medline.ru», 2013, т. 14, с. 750–761.
8. Курсов С.В., Михневич К.Г., Кривобок В.И. Острое отравление этанолом. Мед. неотложн. сост., 2012, 7–8, с. 22–35.
9. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб., 2004.
10. 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, с. 19–23.
11. Лужников Е.А. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов. Справочник для врачей, 2-е издание, М., 2010.
12. Музуров К.В., Халимов Ю.Ш., Фомичёв А.В. и др. Экспериментальное исследование эффективности инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при острой тяжелой интоксикации корвалолом. Токсикология, 2015, т. 16, с. 904–915.
13. Остапенко Ю.Н. Токсическое действие алкоголя. Федер. клин. рекомендации. М., 2013.
14. Рейнюк В.Л., Ховпачев А.А., Мясников В.А. и др. Изучение защитного действия новых синтетических нейропептидов при остром отравлении этанолом. Токсикология, т. 6, 2015, с. 371–382.
15. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Роль ГАМК-рецепторов в развитии патологических процессов. Эксперим. и клин. фармакология, 2011, т. 74, вып. 2, с. 47–52.
16. Халютин Д.А., Ховпачев А.А., Гребенюк А.А. и др. Терапевтический эффект новых нейропептидов и гепатопротектора моликсан при острых отравлениях этанолом. Токсикологический вестник, 2015, 2, с. 112–120.
17. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб., 2008, с. 75–105.
18. Ambrish K. Ethanol Neurotoxicity in the Developing Cerebellum: Underlying Mechanisms and Implications. Brain Sci., 2013, 3:941–963.

19. *Bae K.Y., Kim S.W., Shin H.Y., Kim J.M. et al.* The acute effects of ethanol and acetaldehyde on physiological responses after ethanol ingestion in young healthy men with different ALDH2 genotypes. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2012, 50(4):242–249.
20. *Chen Y., Cui L., Liao J., Huang L.* Effects of alcohol on bone metabolism and biomechanical property of mice. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2009, 26:780–782.
21. *Clark D.B., Thatcher D.L., Tapert S.F.* Alcohol, psychological dysregulation, and adolescent brain development. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2008, 32(3):375–385.
22. *Deng X.S., Deitrich R.A.* Putative role of brain acetaldehyde in ethanol addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, 2008, 1(1):3–8.
23. *Fukumura A., Tsutsumi M., Tsuchishima M., Takase S.* Correlation between adenosine triphosphate content and apoptosis in liver of rats treated with alcohol. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2003, 27:12S–15S.
24. *García-Moreno L.M., Cimadevilla M.J.* Acute and chronic ethanol intake: Effects on spatial and non-spatial memory in rats. *Alcohol*, 2012, 46:757–762.
25. *Hasko G., Sitkovsky M. V., Szabo C.* Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004, 25(3):152–157.
26. *Hernández J.A., López-Sánchez R.C., Rendón-Ramírez A.* Lipids and Oxidative Stress Associated with Ethanol-Induced Neurological Damage. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2016, 1543809. DOI: 10.1155/2016/1543809.
27. *Hoek J.B., Cahill A., Pastorino J.G.* Alcohol and mitochondria: A dysfunctional relationship. *Gastroenterology*, 2002, 122:2049–2063.
28. *Jung M.E., Agarwal R., Simpkins J.W.* Ethanol withdrawal posttranslationally decreases the activity of cytochrome c oxidase in an estrogen reversible manner. *Neurosci. Lett.*, 2007, 41:160–164.
29. *Kanny D., Brewer R.D., Mesnick J.B. et al.* Vital signs: alcohol poisoning deaths - United States, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2015, 63:1238.
30. *Kaphalia L., Calhoun W.J.* Alcoholic lung injury: Metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicology Letters*, 2013, 222(2):171–179.
31. *Lee S.Y., Park H.J., Best-Popescu C. et al.* The effects of ethanol on the morphological and biochemical properties of individual human red blood cells. *PLoS ONE*, 2015, 10(12): e0145327. DOI:10.1371/journal.pone.0145327.
32. *Lieber C.S.* Medical disorders of alcoholism. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333:1058-1065.
33. *Lingwood D., Simons K.* Lipid rafts as membrane-organizing principle. *Science*, 2010, 327:46-50.
34. *Louvet A., Mathurin Ph.* Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015, 12:231–242.
35. *Mills S.J., Harrison S.H.* Comparison of the natural history of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Gastroenterol. Reports.*, 2010, 7:32–36.
36. *Moon K.H., Tajuddin N., Brown J. et al.* Phospholipase A2, oxidative stress, and neurodegeneration in binge ethanol-treated organotypic slice cultures of developing rat brain. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2014, 38(1):161–169.

37. *Mráček T., Drahotka Z., Houštěk J.* The function and the role of the mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase in mammalian tissues. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1827:401–410.
38. *Nascimento F.P., Macedo-Junior S.J., Pamplona F.A.* Adenosine A1 receptor-dependent antinociception induced by inosine in mice: pharmacological, genetic and biochemical aspects. *Mol. Neurobiol.*, 2015, 51(3):1368–1378.
39. *Ohkubo T., Metoki H., Imai Y.* Alcohol intake, circadian blood pressure variation, and stroke. *Hypertension*, 2009, 53:4–5.
40. *Olive M.F.* Pharmacotherapies for alcoholism: the old and the new. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2010, 9(1):2–4.
41. *Pandol S.J., Gorelick F.S., Gerloff A., Lugea A.* Alcohol Abuse, Endoplasmic Reticulum Stress and Pancreatitis, *Dig Dis.*, 2011, 28(6):776–782.
42. *Patra M., Salonen E., Terama E. et al.* Under the influence of alcohol: the effect of ethanol and methanol on lipid bilayers. *Biophys. J.*, 2006, 90(4):1121–1135.
43. *Reis A., Spickett C.M.* Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochem. Biophys. Acta*, 2012, 1818(10):2374–2387.
44. *Sewald N., Jakubke H.* Peptides: chemistry and biology. Willey–VCH Verlag GmbH. & Co., 2002, p.543.
45. *Shim S.Y., Kim H.S.* Oxidative stress and the antioxidant enzyme system in the developing brain. *Korean Journal of Pediatrics*, 2013, 56(3):107–111.
46. *Tóth M.E., Vígh L., Sántha M.* Alcohol stress, membranes, and chaperones. *Cell Stress and Chaperones*, 2014, 19:299–309.
47. *Tsuchishima M., Tsutsumi M., Shiroeda H. et al.* Study of mitochondrial DNA deletion in alcoholics. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2000, 24:12S–15S.
48. *Urs N.* Zur Neurobiologie des Alkoholismus. *Abhängigkeiten*, 2000, 6(3):27–31.
49. *Vaglenova J., Vesselinov Petkov V.* Can nootropic drugs be effective against the impact of ethanol teratogenicity on cognitive performance? *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2001, 11(1):33–40.
50. *Volkow N.D., Kim S.W., Wang G.J. et al.* Acute alcohol intoxication decreases glucose metabolism but increases acetate uptake in the human brain. *Neuroimage*, 2013, 1, 64, p. 277–283.
51. *Vonghia L., Leggio A., Ferrulli L.* Acute alcohol intoxication. *Eur. J. Intern. Med.*, 2008, 19(8):561–567.
52. *Weis M., Kopani M., Jakubovsky J. et al.* Ethanol and methanol induced changes in phospholipid monolayer. *App. Surf. Sci.*, 2006, 253(5):2425–2431.