

ՀՏԴ 547.262; 577.112.6; 612.084

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.1-66

Տարբեր բնույթի դեղամիջոցների ազդեցության գնահատումը էթանոլով սուր, ծանր թունավորման ժամանակ

Ա.Մ. Մարկոսյան

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

Բանալի բառեր. թունավորում, էթանոլ, կենսոնակություն, կանխում, բուժում,
մոլիբդան, սեմաքս, հեպտրալ, թմբիկ

Ներկայումս էթանոլով թունավորման սուր, ծանր և ծայրաստիճան ծանր դեպքերի բուժման արդյունավետությունը ցածր է և ուղեկցվում է մահացության բարձր ցուցանիշով: Հայտնի է, որ կիրառվող դեղամիջոցներն առաջացնում են անցանկալի կողմնակի ազդեցություններ [1-3,7]: Հետևաբար՝ էթանոլով սուր թունավորման դեպքերում ավելի արդյունավետ, նոր դեղաբանական ծագում ունեցող դեղամիջոցների որոնումը և մշակումը արդիական խնդիրներ են: Գրականության տվյալները վկայում են էթիլ սպիրտի և նրա ածանցյալ ագետալոդեհիդի արտահայտված նյարդային ազդեցության մասին, որը բնութագրվում է հոգեկան, վեգետատիվ և նյարդային խանգարումներով [2, 9, 11, 14]: Դրանք պայմանավորված են էթանոլի՝ բջջաթաղանթի վրա ազդեցությամբ և սինապսային ազդակների փոխանցման խանգարմամբ, ինչն ազդում է իոնների փոխանակության և մեդիատորային համակարգերի գործունեության վրա: Ուղեղում դրդող և արգելակող մեդիատորային համակարգերի միջև առաջանում է անհավասարակշռություն: Ուղեղի գամմա-ամինակարազաթու-, գլուտամատ-, օպիատ- և սերոտոնինային համակարգերի փոփոխություններն էթանոլի ազդեցությամբ հանգեցնում են գիտակցության, շնչառության, արյան շրջանառության և այլ խանգարումների: Տեղի են ունենում բջջային շնչառության NAD^+ -կախյալ ռեակցիաների և ադենոզին եռֆոսֆորական թթվի (ԱԵՖ) սինթեզի խաթարումներ, որոնք իրենց հերթին հանգեցնում են գլիկոլիզի ակտիվացման՝ թթվային արգասիքների կուտակմամբ, իսկ վերջիններս ագետատի հետ մեկտեղ նպաստում են նյութափոխանակային թթվայնության զարգացմանը: Էթանոլի թունավոր ազդեցության ձևավորման մեջ կարևոր նշանակություն ունի նրա ներգործությունը նաև լյարդի վրա: Վերոնշյալ հանգամանքներից ելնելով՝ բուժման միջոցառումները պետք է ուղղված լինեն էթանոլի նյարդային և լյարդի թունավոր ազդե-

ցությունների չեզոքացմանը ինչպես թունավորման փուլերում, այնպես էլ ընդհանուր վիճակի կարգավորման համար: Այդ նպատակով ընտրվել են պեպտիդային ծագում ունեցող դեղամիջոցներ՝ սեմաքս, մոլիքսան, որոնք դրական ազդեցություն են ունենում կենտրոնական նյարդային համակարգի և լյարդի աշխատանքի խանգարումներով պայմանավորված դեպքերում: Այս դեղամիջոցներն արյուն-ուղեղային պատնեշը թափանցելու ունակություն ունեն, արդյունավետ են փոքր չափաբաժիններով, չեն առաջացնում կախվածություն, ունեն երկարատև ազդեցություն (ժամեր, նույնիսկ օրեր) և կարող են կիրառվել կանխարգելիչ նպատակով՝ առանց ներարկման մեթոդների կիրառման [1, 3, 8, 12]: Բուժման արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով իրականացվել է պեպտիդային և ոչ պեպտիդային (հեպտրալ) դեղամիջոցների ազդեցությամբ ստացված արդյունքների համեմատական վերլուծություն:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրությունն իրականացվել է 180-220 գ քաշով 240 ոչ ցեղային սպիտակ առնետների վրա: 40%-անոց էթանոլը ներմուծվել է 1,5 ՄՂ₅₀ (12,0 գ/կգ) և 2 ՄՂ₅₀ (16,0 գ/կգ) չափաբաժիններով՝ 2 անգամ 15 րոպե ընդմիջումով, զոնդի միջոցով՝ մարսողական ճանապարհով: Հետազոտվել են սեմաքս, մոլիքսան և հեպտրալ պատրաստուկները:

Սեմաքսը ադրենալորտիկոտրոպ հորմոնի (ԱԿՏՀ) նման ոչ հորմոնային միացություն է: Հետազոտություններում օգտագործվել է սեմաքսի 1%-անոց լուծույթը, որը կիրառվել է քթի կաթիլների ձևով է: Քթի կաթիլները կաթեցվել են կենսաքիմիական կաթոցիչի միջոցով՝ 3 մկգ/կգ չափաբաժնով, 30 մկլ ծավալով, կենդանու մարմնի 100 գ զանգվածի հաշվարկով:

Մոլիքսանը գլուտաթիոնի պատրաստուկ է, որն օժտված է լյարդապաշտպան, հակացիրոզային և հակավիրուսային մոդիֆիկացնող ակտիվությամբ: 1:1 հարաբերությամբ ինոզին (պուրինային բաղադրիչ) և դինատրիումի գլիցիլ-ցիստեինիլ-գլուտամատ (պեպտիդային բաղադրիչ) պարունակող օրգանական աղ է: Որպես լուծիչ օգտագործվել է ֆիզիոլոգիական լուծույթ: 0,3%-անոց լուծույթը ներարկվել է ներորովայնային ճանապարհով 30 մկգ/կգ չափաբաժնով, 1 մլ ծավալով, կենդանու մարմնի 100 գ զանգվածի հաշվարկով:

Հեպտրալը լյարդապաշտպան է, որն օժտված է թունազերծող, վերականգնողական, հակաօքսիդանտային, հակաֆիբրոզային և նյարդապաշտպան հատկություններով: Այն ադեմեթիոնինի 1,4-բութանդիսուլֆոնատի լիոֆիլիզացված փոշի է՝ «Abbott S.p.A» արտադրության պատրաստի լուծիչի հետ միասին: Պատրաստուկը ներարկվել է ներորովայնային

ճանապարհով 35 մգ/կգ չափաբաժնով, 1 մլ կենդանու մարմնի 100 գ զանգվածի ծավալով:

Ստուգիչ խմբի կենդանիներին ներմուծվել է նույն ծավալով և ճանապարհով բնական լուծույթ: Փորձերում օգտագործվել է պատրաստուկների ներմուծման 4 սխեմա՝

1. կանխարգելիչ՝ էթանոլի միանվագ ներմուծումից 1 ժ առաջ,
2. բուժական-կանխարգելիչ՝ էթանոլի ներմուծումից 1 ժ առաջ և անմիջապես հետո,
3. վաղ բուժման՝ էթանոլի ներմուծումից անմիջապես հետո և երկու օրվա ընթացքում,
4. հետաձգված բուժման՝ էթանոլի ներմուծումից 30 րոպե հետո և երկու օրվա ընթացքում: Դեղորայքի արդյունավետությունը գնահատվել է ըստ 3-օրյա ապրելիության, սատկած կենդանիների կյանքի միջին տևողության, նյարդաբանական վիճակի, շնչառական շարժումների հաճախականության և մարմնի ջերմաստիճանի փոփոխությունների վերլուծության:

Նյարդաբանական վիճակի գնահատումն իրականացվել է կենտրոնական նյարդային համակարգի գործունեության ճնշվածության աստիճանը որոշելու միջոցով: Հետազոտվել են հետևյալ վիճակները՝

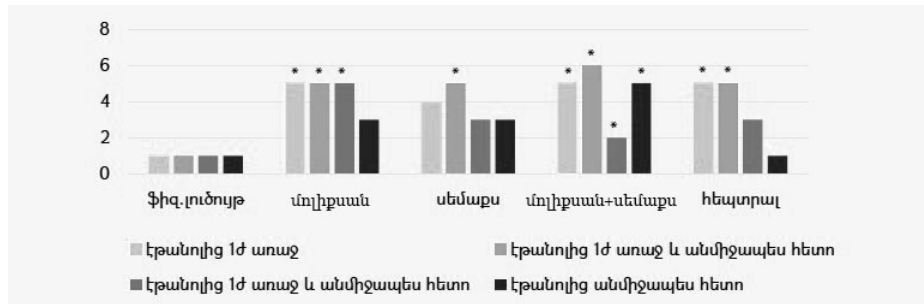
5. ֆիզիոլոգիական նորմա,
6. ուշաթափություն,
7. ընդարմացում,
8. մակերեսային թմբիր,
9. խոր թմբիր,
10. տերմինալ թմբիր:

Ստացված տվյալները ենթարկվել են ստանդարտ վիճակագրական մշակման՝ միջին ցուցանիշի արժեքի սխալի հաշվարկով: Ապրելիության միջին ցուցանիշի արժեքի հավաստիությունը գնահատվել է Ֆիշերի մեթոդով, իսկ կյանքի միջին տևողության ցուցանիշները՝ Ստյուդենտի t-չափանիշով: Վիճակագրորեն հավաստի են համարվել բոլոր տվյալները, որոնց դեպքում $p \leq 0,05$:

Արդյունքները և քննարկումը

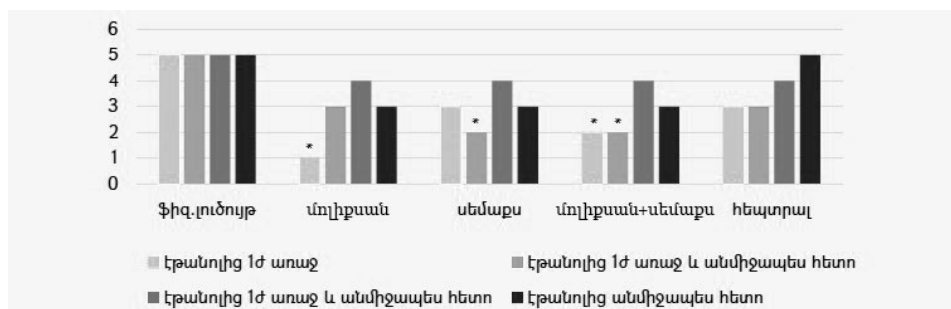
Բացահայտվել է, որ սեմաքսը, մոլիբդանը և հեպտրալ դեղամիջոցները պաշտպանում են էթանոլի 1,5Մ⁷⁵⁰ չափաբաժնով թունավորված կենդանիներին, իսկ արդյունավետության արտահայտվածությունը կախված է պատրաստուկների կիրառման եղանակից: Այսպես, դեղամիջոցների կանխարգելիչ կիրառման դեպքում առավել արտահայտված ազդեցությամբ է օժտված մոլիբդանը ինչպես առանձին, այնպես էլ սեմաքսի

հետ միասին: Այդ պատրաստուկների ազդեցությամբ թունավորված կենդանիների ապրելիության ցուցանիշները 5 անգամ ավելանում են՝ ստուգիչ խմբի ցուցանիշների համեմատ (նկ. 1), իսկ տերմինալ արգելակված (թմրության) վիճակում գտնվող կենդանիների քանակը կրճատվում է (համապատասխանաբար 5,5 և 2,8 անգամ), (նկ. 2):



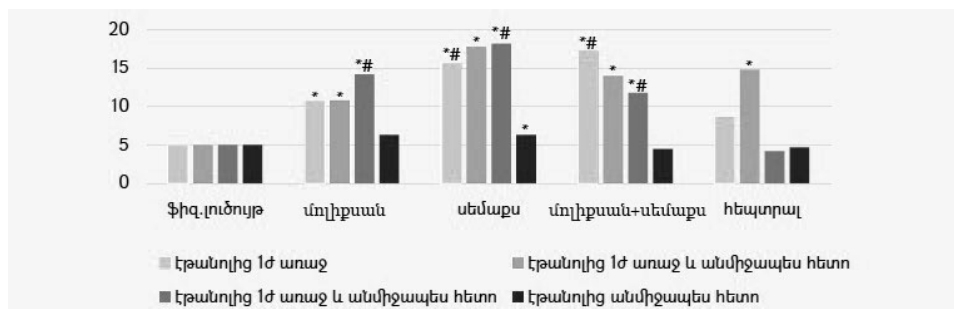
Նկ. 1. Առնետների ապրելիությունը՝ կախված բուժման եղանակից Էթանոլի 1,5 ՄՂ₅₀ չափաբաժնով Էթանոլով սուր, ծանր թունավորման ժամանակ 3-օրյա հսկողության ընթացքում: * $p < 0,05$ ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, $n=6$ բոլոր խմբերում:

Հեպտորալի կանխարգելիչ կիրառումը նույնպես հանգեցնում է նշված ցուցանիշների դրական փոփոխությունների: Բուժական կանխարգելիչ սխեմայի կիրառման դեպքում բոլոր պատրաստուկների ազդեցությամբ ապրելիության ցուցանիշն ավելանում է 83%-ով, իսկ մոլիբդանի և սեմաքսի համակցության դեպքում՝ 100%-ով: Վերջինիս դեպքում, ինչպես նաև միայն սեմաքսի օգտագործումից հետո, դիտվում է տերմինալ վիճակում գտնվող կենդանիների թվի զգալի նվազում: Նշված պայմաններում պեպտիդային ծագում ունեցող նյարդա և լյարդապաշտպան պատրաստուկների համակցված կիրառումը կանխարգելում է կենդանիների մահը 3 օր տևած դիտարկումների ընթացքում:



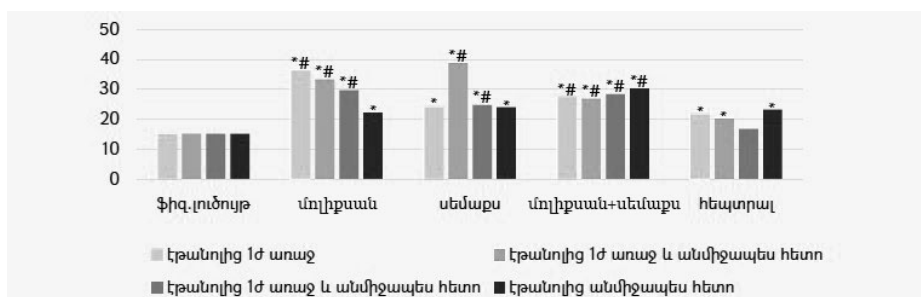
Նկ. 2. Տերմինալ թմրի վիճակում գտնվող առնետների քանակը՝ կախված բուժման եղանակից Էթանոլի 1,5 ՄՂ₅₀ չափաբաժնով սուր ծանր թունավորման ժամանակ 3-օրյա հսկողության ընթացքում: * $p < 0,05$ ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, $n=6$ բոլոր խմբերում:

Վաղ բուժման սխեմայի կիրառման ժամանակ առավել արտահայտված պաշտպանիչ ազդեցություն ունի մոլիքսանը, որը ստուգիչ խմբի համեմատ 3 անգամ ավելացնում է կենդանի մնացած առնետների թիվը: 30 րոպե հետաձգված բուժման դեպքում ապրելիության ավելացման տեսանկյունից նշանակալի (3 անգամ) արդյունքներ են դիտվում միայն մոլիքսանի և սեմաքսի համակցված կիրառման ժամանակ:



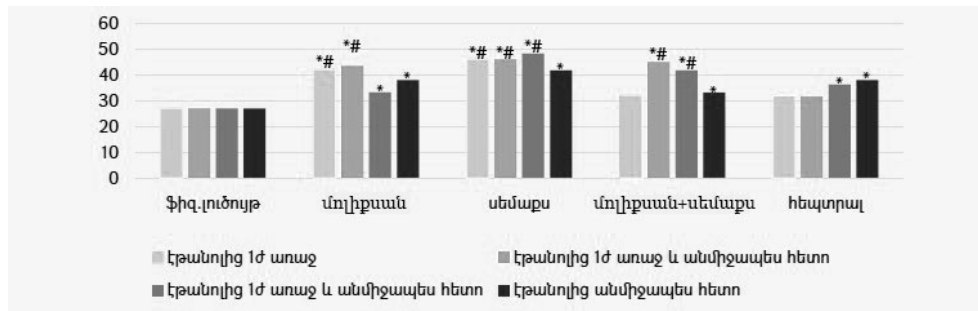
Նկ. 3. Սեմաքս, մոլիքսան և հեպտրալ դեղամիջոցների ազդեցությունն ուշաթափության վիճակի զարգացման ժամանակի վրա՝ էթանոլի 1,5 Մ⁷⁵⁰ չափաբաժնով էթանոլով սուր, ծանր թունավորման դեպքում, րոպե (M±m): *p<0,05 ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, # p<0,05 հեպտրալ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, n=6 բոլոր խմբերում:

Նյարդաբանական վիճակի ուսումնասիրության տվյալները վկայում են, որ էթանոլի 1,5 Մ⁷⁵⁰ չափաբաժնով ծայրաստիճան ծանր թունավորման դեպքում ավելի լավ արդյունքներ են գրանցվում կանխարգելիչ և բուժական-կանխարգելիչ սխեմաների կիրառման ժամանակ: Սեմաքսի, մոլիքսանի և դրանց համակցության ազդեցությամբ 2 անգամ հետաձգվում է ուշաթափության, ընդարմացման և մակերեսային թմրության ի հայտ գալու ժամանակը (նկ. 3–5): Այդ տվյալներն էապես տարբերվում են ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ հեպտրալ ստացած խմբերում գրանցված արդյունքներից:



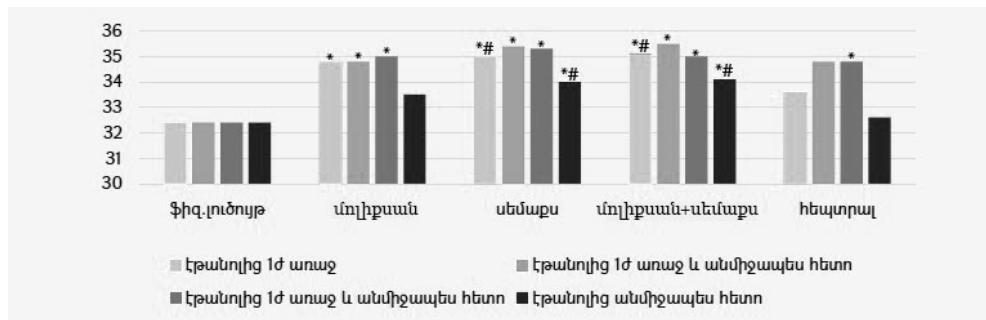
Նկ. 4. Սեմաքս, մոլիքսան և հեպտրալ դեղամիջոցների ազդեցությունն ընդարմացման վիճակի զարգացման ժամանակի վրա՝ էթանոլի 1,5 Մ⁷⁵⁰ չափաբաժնով սուր, ծանր թունավորման դեպքում, րոպե (M±m): *p<0,05 ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, # p<0,05 հեպտրալ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, n=6 բոլոր խմբերում:

Վաղ և 30 րոպե հետաձգված բուժման սխեմաների արդյունավետությունը զգալիորեն բարձրանում է: Փորձարկվող դեղամիջոցներն առանց բացառության ցույց են տալիս մարմնի ջերմաստիճանը և շնչառական շարժումների հաճախականությունը կայունացնող ազդեցություն (նկ. 6, 7): Կենսական կարևորություն ունեցող ֆունկցիաների պահպանմանն առավելապես նպաստում է սեմաքսի և մոլիքսանի ներմուծումը օրգանիզմ՝ ինչպես առանձին, այնպես էլ համակցված:



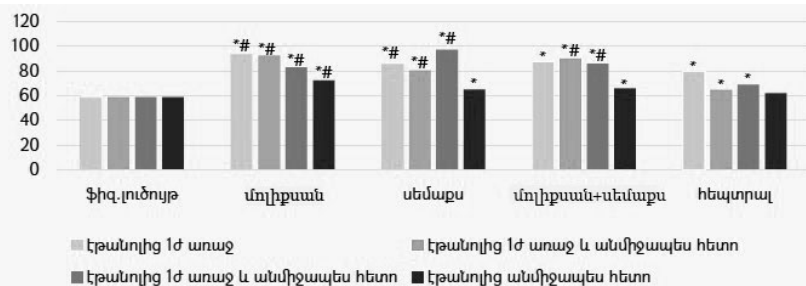
Նկ. 5. Սեմաքս, մոլիքսան և հեպտրալ դեղամիջոցների ազդեցությունը մակերեսային թմբի զարգացման ժամանակի վրա՝ էթանոլի 1,5 ՄՆ₅₀ չափաբաժնով սուր, ծանր թունավորման դեպքում, րոպե (M±m): *p<0,05 ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, # p<0,05 հեպտրալ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, n=6 բոլոր խմբերում:

Էթանոլի 2 ՄՆ₅₀ բաժնեչափով ազդեցության ներքո բոլոր կենդանիները 1 օրվա ընթացքում անկել են: Ընդ որում մակերեսային թմբածության զարգացման սկիզբը հետաձգվում էր առաջին եղանակների կիրառման դեպքում, մասնավորապես վաղ բուժման ժամանակ՝ սեմաքսի և մոլիքսանի համակցված կիրառման դեպքում: Այդ խմբի կենդանիների մոտ մակերեսային թմբածության սկիզբը գրանցվում է 5-7 անգամ ավելի ուշ, քան ստուգիչ խմբում (նկ. 8):



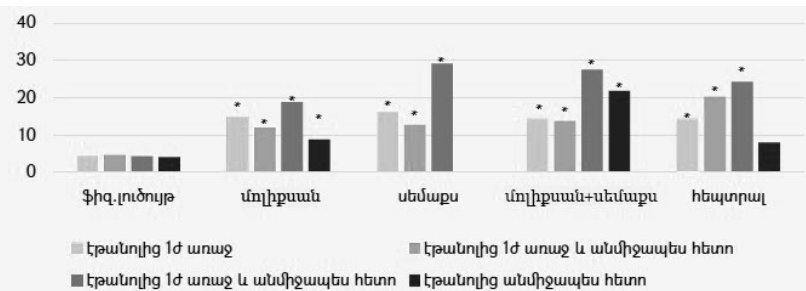
Նկ. 6. Սեմաքս, մոլիքսան և հեպտրալ դեղամիջոցների ազդեցությունը մարմնի ջերմաստիճանի վրա՝ էթանոլի 1,5 ՄՆ₅₀ չափաբաժնով սուր, ծանր թունավորումից 1ժ անց, °C (M±m): *p<0,05 ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, # p<0,05 հեպտրալ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, n=6 բոլոր խմբերում:

Մոլիբդանի, սենաքսի և դրանց համակցության կանխարգելիչ կիրառումն էապես ավելացնում է էթանոլի 2 ՄՂ₅₀ բաժնեչափով թունավորված կենդանիների կյանքի միջին տևողությունը (համապատասխանաբար՝ 6, 7 և 5 անգամ): Նշված իրավիճակում հեպտրալի ազդեցությամբ վիճակագրորեն հավաստի փոփոխություններ չեն գրանցվում: Բուժական-կանխարգելիչ սխեմայով դեղամիջոցների օգտագործման դեպքում հեպտրալը նույնպես ունի նվազագույն արդյունավետություն:



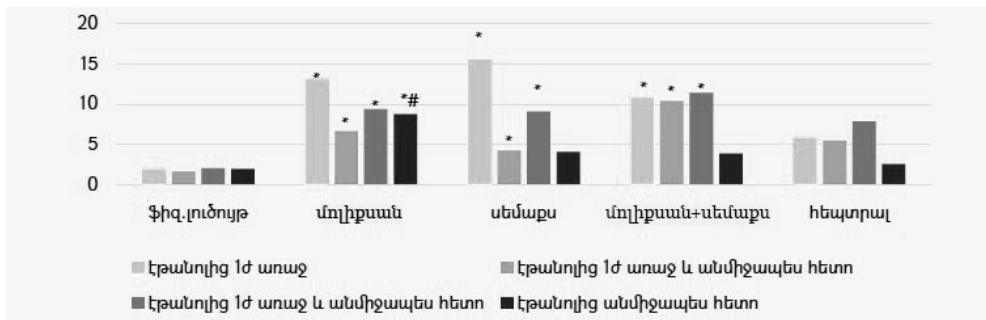
Նկ. 7. Սենաքս, մոլիբդան և հեպտրալ դեղամիջոցների ազդեցությունը շնչառական շարժումների հաճախականության վրա՝ էթանոլի 1,5 ՄՂ₅₀ չափաբաժնով սուր, ծանր թունավորումից 1-րդ անգ: * $p \leq 0,05$ ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, # $p \leq 0,05$ հեպտրալ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, $n=6$ բոլոր խմբերում:

Մոլիբդանի և սենաքսի պատրաստուկների և նրանց համակցության ազդեցությամբ կենդանիները պահպանում էին մարմնի ջերմաստիճանը և շնչառական շարժումների հաճախականությունը, իսկ նրանց մոտ ավելի շուտ սկսվում էին ԿՆՀ-ի գործունեության ճնշվածությունը և վերջինիս արտահայտվածության աստիճանը: Ընդհանուր առմամբ պատրաստուկների միասնական ազդեցությունն էթանոլով թունավորված կենդանիների կենսական կարևորություն ունեցող ֆունկցիաների վրա հանգեցնում է կյանքի միջին տևողության (2 ՄՂ₅₀) 2,5-7,5 անգամ և 83-100% ապրելիության (1,5 ՄՂ₅₀) ավելացման:



Նկ. 8. Սենաքս, մոլիբդան և հեպտրալ դեղամիջոցների ազդեցությունը մակերեսային թմբի զարգացման ժամանակի վրա՝ էթանոլի 2 ՄՂ₅₀ չափաբաժնով սուր, ծանր թունավորման դեպքում (րոպեներով): * $p \leq 0,05$ ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, # $p \leq 0,05$ հեպտրալ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, $n=6$ բոլոր խմբերում:

Սեմաքսի դրական ազդեցության մեխանիզմը կարող է պայմանավորված լինել նրա սինապսային փոխանցման, ընկալիչային ակտիվության մոդուլյացիայի, սպիտակուցների ֆոսֆորիլացման, էթանոլով ակտիվացված միկրոզվիայի վրա ազդեցությամբ և նեյրոտոքսիկ ցիտոկինների ավելցուկային սինթեզի նվազեցմամբ: Միաժամանակ սեմաքսն օժտված է նեյրոտրոֆիկ ազդեցությամբ: Մոլիքսանի բուժական արդյունավետությունը հավանաբար պայմանավորված է ցիտոպրոտեկտորային ակտիվությամբ: Հայտնի է, որ մոլիքսանը պարունակում է պեպտիդային (դինատրիումի գլիցիլ-ցիստեինիլ-գլուտամատ) և ոչ պեպտիդային բաղադրիչներ, որոնք խթանում են քսենոբիոտիկները թունազերծող ֆերմենտների սինթեզը, բարձրացնում են լյարդի բջիջների կայունությունը էթանոլին, ակտիվացնում են վերջինիս նյութափոխանակության արդյունքների ոչնչացման և դուրսբերման ռեակցիաները, ինչպես նաև ուժեղացնում են լյարդի բջիջների թունազերծող ակտիվությունը [1, 3, 10, 13]:



Նկ. 9. Սեմաքս, մոլիքսան և հեպտորալ դեղամիջոցների ազդեցությունն առնետների կյանքի միջին տևողության վրա՝ էթանոլի 2Մ%-ի չափաբաժնով սուր, ծանր թունավորման ժամանակ (ժամերով): * $p \leq 0,05$ ֆիզիոլոգիական լուծույթ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, # $p \leq 0,05$ հեպտորալ ստացած առնետների խմբի համեմատությամբ, $n=6$ բոլոր խմբերում:

Այսպիսով, բուժական սխեմաներում մոլիքսանն արդյունավետությամբ չի զիջում հայտնի ոչ պեպտիդային լյարդապաշտպան նյութին՝ հեպտորալին: Նյարդա և ցիտոպրոտեկտորային մեխանիզմների համակցված ազդեցությունն էթանոլով թունավորման պայմաններում վկայում է սեմաքսի և մոլիքսանի համակցված կիրառման բարձր արդյունավետության մասին: Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ պեպտիդների հետագա ուսումնասիրությունները հեռանկարային են, հատկապես բուժական պրակտիկայում էթանոլով սուր և ծանր թունավորման պայմաններում՝ որպես արդյունավետ բուժման և կանխարգելման միջոցներ կիրառման համար:

Եզրակացություն

Էթանոլի 1,5 ՄԴ₅₀ չափաբաժնով թունավորման ժամանակ մոլիքսանի և սեմաքսի համակցության կանխարգելիչ կիրառումն էապես նվազեցնում է թունավորման ծանրության աստիճանը, տերմինալ թմրածության վիճակում գտնվող կենդանիների քանակը և 66%-ով ավելացնում է փորձարարական կենդանիների ապրելիությունը: Բուժական-կանխարգելիչ սխեմայով մոլիքսանի, սեմաքսի և դրանց համակցության կիրառման ժամանակ ապրելիության տվյալները համընկնում են հեպտրալի ազդեցությամբ ստացված արդյունքներին: Մոլիքսանի և սեմաքսի համակցված օգտագործման դեպքում՝ որպես վաղ բուժական ներմուծում, կամ հետաձգված բուժական կիրառման ժամանակ, թունավորված կենդանիների ապրելիությունն ավելանում է 66%-ով, իսկ հեպտրալն արդյունավետ չէ: Էթանոլի 2 ՄԴ₅₀ չափաբաժնով ներմուծման դեպքում հետազոտվող պատրաստուկներից ոչ մեկը չի ազդում ապրելիության ցուցանիշների վրա, սակայն կանխարգելիչ և բուժական-կանխարգելիչ սխեմաներում սեմաքսի, մոլիքսանի և նրանց համակցության կիրառումն ավելացնում է այդ կենդանիների կյանքի միջին տևողությունը 2,5-7,8 անգամ:

Ընդունված է 28.10.24

Оценка действия препаратов различной природы при остром, тяжелом отравлении этанолом

А.М. Маркосян

Представлена сравнительная оценка эффективности нейрорепептида семакса, гепатопротекторов с пептидным компонентом моликсана и непептидной природы гептрала, при острой, крайне тяжелой интоксикации этанолом по показателям суточной выживаемости, средней продолжительности жизни, неврологическому статусу, состоянию некоторых витальных функций организма. Этанол в виде 40% раствора вводили внутривенно в дозе 1,5 ЛД₅₀ и 2 ЛД₅₀ (12 и 16 г/кг), семакс – интраназально в дозе 3 мг/кг, моликсан – внутривенно в дозе 30 мг/кг, гептрал – внутривенно в дозе 35 мг/кг. Эффективность препаратов оценивали при профилактической (однократно за 1 ч до этанола), лечебно-профилактической (за 1 ч до и сразу после введения этанола), ранней лечебной (сразу после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток) и отсроченной лечебной (через 30 мин после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток) схемах применения. Установлено, что при интоксикации, вызванной введением 1,5 ЛД₅₀ этанола, профилактическое применение моликсана и

комбинации моликсана с семаксом значительно снижало степень тяжести отравления, уменьшало количество животных, находившихся в терминальной коме в 4,9 и 2,5 раза соответственно, увеличивало выживаемость крыс на 66%. При лечебно-профилактическом применении моликсана, семакса и их комбинации выживаемость крыс была такая же, как и в случае применения гептрала. При раннем лечебном применении моликсана, а также при отсроченном лечебном применении моликсана с семаксом выживаемость отравленных крыс повышалась на 66%, при этом гептрал был не эффективен. При введении этанола в дозе 2 ЛД₅₀ ни один из исследованных препаратов не оказал влияния на выживаемость отравленных крыс. Однако в отличие от гептрала, моликсан, семакс и их комбинация при профилактическом, лечебно-профилактическом и раннем лечебном применении способствовали увеличению средней продолжительности жизни крыс в 2,5–7,8 раза.

Assessment of the Effects of Various Agents in Acute Severe Ethanol Poisoning

A.M. Markosyan

This study presents a comparative evaluation of the neuropeptide Semax and hepatoprotectors with peptide components, specifically Molixan, and the non-peptide compound Heptral, in the context of extreme acute ethanol poisoning. The efficacy of these preparations was assessed based on parameters such as survival rate, average lifespan, neurological status, and the state of several vital functions of the organism. Ethanol at 40% concentration was administered orally at dosages of 1,5 LD₅₀ and 2 LD₅₀ (12 g/kg and 16 g/kg, respectively). Semax was administered intranasally at a dosage of 3 mg/kg per day, while Molixan was injected intraperitoneally at 30 mg/kg per day, and Heptral was injected intraperitoneally at 35 mg/kg per day. The efficacy of the preparations was evaluated according to the following treatment schedules: (1) preventive application (single administration 1 hour before ethanol administration), (2) therapeutic and preventive application (1 hour before and immediately after ethanol administration), (3) early treatment (immediately after ethanol administration for 2 consecutive days), and (4) delayed treatment (30 minutes after ethanol administration for 2 consecutive days). It was found that in cases of intoxication induced by 1,5 LD₅₀ of ethanol, the preventive application of Molixan or the combination of Molixan and Semax significantly reduced the severity of poisoning, decreasing the number of animals in terminal coma by 4,9 and 2,5 times, respectively, and increasing the survival rate of the rats by 66%. When administered therapeutically and preventively, Molixan, Semax, and their combination improved the survival rate of the rats more effectively than Heptral. In cases of early therapeutic application of Molixan and its combinations with Semax, as well as delayed therapeutic application of Molixan and Semax, the survival rate of poisoned rats increased, whereas Heptral was ineffective when administered under the same conditions. None of the studied drugs had a significant effect on the survival rate of

poisoned rats at the 2 LD₅₀ ethanol dosage. However, unlike Heptral, Molixan, Semax, and their combinations, when applied preventively, therapeutically, and as a preventative measure, significantly increased the average lifespan of rats exposed to 2 LD₅₀ of ethanol by 2,5 to 7,8 times.

Գրականություն

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.
2. *Бонитенко Е.Ю.* Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. Бюл. эксперим. биол. и мед., 2010, 3, с. 300–304.
3. *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; опубл. 08.02.2001, БИ № 02.
4. *Маркизова Н.Ф., Гребенюк А. Н., Башарин В. А., Бонитенко Е. Ю.* Спирты. СПб., 2004.
5. *Немцов А.В.* Алкогольная история России: новейший период. М., 2009.
6. *Осыченко А.С., Доника А.Д.* Особенности статистических данных отравлений алкоголем. Успехи современного естествознания, 2011, 8.
7. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. М., 2001.
8. *Шабанов П.Д.* Психофармакология. СПб., 2008.
9. *Шабанов П.Д.* Фармакология пептидных препаратов. Мед. акад. журн., 2008, т. 8, 4, с. 3–23.
10. *Hipólito L., Sánchez M.J., Polache A., Granero L.* Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update. Curr Drug Metab., 2007;8(7):716-727. doi: 10.2174/138920007782109797.
11. *Peana A.T., Enrico P., Assaretti A.R., Pulighe E., Muggironi G., Nieddu M., Piga A., Lintas A., Diana M.* Key Role of Ethanol-Derived Acetaldehyde in the Motivational Properties Induced by Intragastric Ethanol: A Conditioned Place Preference Study in the Rat. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2008, 32(2):249-258.
12. *Sewald N., Jakubke. H.* Peptides: chemistry and biology. Willey-VCH Verlag GmbH. & Co., 2002, p. 543.
13. *Vonghia L., Leggio A., Ferrulli L.* Acute alcohol intoxication. Eur. J. Intern. Med., 2008, 19(8):561–567.
14. *Wrona M.Z., Waskiewicz J., Han Q.P., Han J., Li H., Dryhurst G.* 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. doi: 10.1016/s0741-8329(96)00144-9.