Сравнительный анализ влияния реамберина и метадоксила на течение острого тяжелого отравления этанолом

Татьяна Николаевна Саватеева-Любимова[✉], Андрей Георгиевич Александров,
Светлана Борисовна Казакова, Кира Иосифовна Стосман

НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия
[✉] drugs_safety@mail.ru

Аннотация

Введение. Одним из путей повышения качества интенсивной терапии при тяжелых формах острых алкогольных отравлений является включение в комплекс мероприятий средств, способных уменьшать проявления оксидативного стресса. **Цель работы** – сравнительная оценка эффективности препаратов реамберин и метадоксил при остром тяжелом отравлении этанолом в экспериментах на крысах. **Материалы и методы.** На крысах линии Wistar моделировали острое тяжелое алкогольное отравление путем однократного внутрижелудочного введения 40 % раствора этанола в дозе 8,6 г/кг. Исследуемые препараты вводили инфузионно в объеме 20 мл/кг в течение 60 мин. со средней скоростью 0,33 мл/мин/кг. Сравнительную эффективность инфузионной терапии оценивали по степени тяжести комы и ее продолжительности. **Результаты.** Этанол вызвал у животных развитие коматозного состояния различной степени тяжести. По окончании инфузионной терапии наблюдали гибель части животных. Продолжительность жизни погибших животных, получавших реамберин, превышала в 4 раза показатель животных контрольной группы и получавших метадоксил. Наиболее значимое снижение степени тяжести комы и ее продолжительности наблюдали у крыс, получавших реамберин. Минимальные отличия частоты дыхательных движений от фона по окончании инфузии имели место у тех же животных. **Обсуждение.** Установленное при остром отравлении этанолом наличие поддерживающей терапии реамберинем неврологического статуса и функции внешнего дыхания во время инфузии является обоснованием для включения препарата в комплекс интенсивной терапии при данном критическом состоянии. **Заключение.** Экспериментально показано, что реамберин в отличие от метадоксила, значительно снижал степень тяжести алкогольной комы по окончании инфузионного ведения. Реамберин увеличивал продолжительность жизни погибших животных по сравнению с контролем и крысами, получавшими метадоксил, а также обусловил минимальные отличия частоты дыхательных движений по отношению к фону по окончании инфузии, что носило характер тенденции. Реамберин продемонстрировал большую эффективность в отношении течения острого тяжелого отравления этанолом, чем метадоксил.

Ключевые слова: этиловый спирт, острое экспериментальное отравление, клиническая картина, кома, степень тяжести, неврологический статус, витальные функции, реамберин, метадоксил

Для цитирования: Для цитирования: Саватеева-Любимова Т.Н., Александров А.Г., Казакова С.Б., Стосман К.И. Сравнительный анализ влияния реамберина и метадоксила на течение острого тяжелого отравления этанолом. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):59–67. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-59-67>

Comparative analysis of the effect of Reamberin and Methadoxyl on the course of acute severe ethanol poisoning

Tatiana N. Savateeva-Lyubimova, Andrey G. Aleksandrov, Svetlana B. Kazakova, Kira I. Stosman

Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

✉ drugs_safety@mail.ru

Abstract

Introduction One of the ways to improve the quality of intensive therapy in severe forms of acute alcohol poisoning is the inclusion in the complex of measures of means capable of reducing the manifestations of oxidative stress. **The aim of the work** was a comparative evaluation of the effectiveness of drugs Reamberin and Methadoxyl in acute severe ethanol poisoning on rats. **Materials and methods** Acute severe alcohol poisoning was modeled in Wistar rats by 40 % ethanol solution at a dose 8,6 g/kg. The studied drugs were administered infusively in the volume of 20 ml/kg for 60 min at an average rate of 0.33 ml/min/kg. The comparative efficacy of infusion therapy was evaluated according to the severity of coma and its duration. **Results** Ethanol caused coma of different severity in animals. At the end of infusion therapy, the death of some animals was observed. The life expectancy of dead animals receiving Reamberin was 4 times higher than that of animals of the control group and animals receiving Metadoxyl. The most significant decrease in the severity of coma and its duration was observed in rats receiving Reamberin. Minimal differences in the frequency of respiratory movements from the background at the end of infusion occurred in the same animals. **Discussion** Established in acute ethanol poisoning the presence of supportive therapy with Reamberin of neurological status and external respiratory function during infusion is a justification for the inclusion of the drug in the complex of intensive care in this critical condition. **Conclusions** It was experimentally shown that Reamberin, unlike Methadoxyl, significantly reduced the severity of alcohol coma at the end of infusion administration. Reamberin increased the life expectancy of dead animals compared to the control and rats receiving Methadoxyl, and also caused minimal differences in respiratory rate relative to the background at the end of infusion, which had the character of a trend. Reamberin demonstrated greater efficacy with respect to the course of acute severe ethanol poisoning than Methadoxyl.

Keywords: ethyl alcohol, acute experimental poisoning, clinical picture, coma, severity, neurological status, vital functions, Reamberin, Methadoxyl

For citation:

Savateeva-Lyubimova TN, Aleksandrov AG, Kazakova SB, Stosman KI. Comparative analysis of the effect of Reamberin and Methadoxyl on the course of acute severe ethanol poisoning. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):59–67. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-59-67>

ВВЕДЕНИЕ

Удельный вес острых смертельных отравлений этиловым спиртом в общей смертности от острой химической травмы в Российской Федерации достигает 50–60 %. По данным ВОЗ (2022 г.), отравления алкоголем постоянно регистрируются во многих странах мира, а смертность составляет 6,3 % у мужчин и 1,1 % у женщин. Актуальность проблемы подчеркивается еще и тем, что даже при госпитализации летальность составляет от 2,2 % до 5,0 %, а в специализированных центрах отравлений – 1,8 %. К наиболее уязвимым органам при употреблении токсической дозы этилового спирта относится головной мозг, что проявляется угнетением центральной нервной системы, вплоть до комы, и нарушением регулирующей функции систем жизнеобеспечения, в первую очередь дыхания [1]. В поражающем действии токсиканта лежит и сдвиг реакции восстановления ацетальдегида до этанола в присутствии алкоголя. Накопление ацетальде-

гида, имеющего активную карбонильную группу, вызывает самые разнообразные метаболические расстройства, из которых важное место занимает дисбаланс системы «перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты» [2–4]. В настоящее время одним из путей повышения качества методов интенсивной терапии при тяжелых формах острых алкогольных отравлений является включение в комплекс лечения средств, способных уменьшать проявления оксидативного стресса, что способствует более быстрому восстановлению функциональных возможностей центральной нервной системы и систем жизнеобеспечения. Этим требованиям в полной мере соответствуют препараты из группы субстратных антигипоксантов [5]. Одними из перспективных средств являются инфузионные антигипоксанты, в число которых входит реамберин – сукцинатсодержащий инфузионный сбалансированный раствор электролитов. Это лекарственное средство оказывает противо-

гипоксическое, антиоксидантное и детоксицирующее действия за счет активации сукцинатных реакций цикла Кребса [6]. Реамберин представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, содержащий активное вещество – смешанную натрий N-метилглуксаминовую соль янтарной кислоты, магния хлорид, калия хлорид, натрия хлорид. Другим препаратом, который можно охарактеризовать как средство метаболической терапии, является метадоксил (метадоксин), в состав которого входят пиридоксин и L-пироглутамат [7–10].

Цель работы – сравнительная оценка эффективности реамберина и метадоксила при остром тяжелом отравлении этанолом в экспериментах на крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на 96 крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г, полученных из НИЦ «Курчатовский институт» – «ПЛЖ» Рапполово. Работа с лабораторными животными была организована с соблюдением требований к содержанию животных вивария НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева. Эксперименты были выполнены согласно правилам, указанными в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС), и с одобрения комитета по этике ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (протокол от 13.01.2020 № 16). На первом этапе на 36 крысах была определена LD_{50} этанола. Этанол вводили животным, лишенным корма за 24 ч. до отравления, в виде 40 % раствора в объемах от 1,90 до 3,35 мл/100 г массы тела, что соответствует дозам от 6,0 до 10,55 г/кг (по чистому спирту), внутривенно (в/в) в два приема с интервалом 15 мин. Период последующего наблюдения составил трое суток.

Оставшиеся 60 животных были разделены на 3 группы по 20 особей методом простой рандомизации. Животным из всех групп вводили в/в 40 % раствор этанола в дозе 8,6 г/кг в два приема с интервалом в 15 мин. Первой группе (контроль) через 15 мин. по окончании введения этанола начинали вводить 0,9 % раствор NaCl (ОАО «Синтез», Россия); второй – метадоксил (Laboratoire Baldacci, Италия); третьей – реамберин (НТФФ «Полисан», Россия). Все растворы вводили инфузионно в удельном объеме 20 мл/кг, что соответствует рекомендованному максимальному объему для инфузионного введения крысам [12, 13], в течение 60 мин. со средней скоростью 0,33 мл/мин/кг с помощью инфузوماتов (шприцевые насосы, SN-50C6T, SINO MDT, Китай). Раствор NaCl (0,9 %) и реамберин вводили в виде официальных растворов. Препарат метадоксил в виде раствора для инъекций в случае тяжелой острой алкогольной интоксикации применяли в дозе 900 мг (15 мл), растворяя в изотоническом растворе NaCl, что составляет 12,8 мг/кг (по содержанию действующего вещества) или 7,1 мл приготовленного раствора с концентрацией 1,8 мг/мл на кг веса для взрослого человека. Для крыс, с учетом метаболического коэффициен-

та [14], – 44,0 мл/кг, что превышает допустимый максимальный удельный объем для инфузионного введения. Животным вводили препарат в виде приготовленного согласно инструкции по применению раствора в удельном объеме 20 мл/кг. Доза препарата для крыс составила 36 мг/кг.

В ходе исследования оценивали степень тяжести комы и ее продолжительность в течение трехсуточного наблюдения. Смерть констатировали по отсутствию сердечных сокращений, самостоятельного дыхания и любых нервно-рефлекторных реакций на внешние раздражители. Продолжительность нахождения животного в коме оценивали каждые полчаса в течение 8 ч. после первой регистрации степени тяжести комы (с ночным перерывом). Для оценки степени тяжести комы была использована балльная система, включающая в себя показатели неврологического статуса [15–17] и витальных функций. Степень тяжести комы оценивали сразу после отравления, непосредственно по окончании инфузионной терапии, через час по окончании терапии и в последующие сутки по балльной системе [15, 16, 19]:

- окраска кожных покровов (наличие цианоза): норма – 0; есть – 3;
- миоз: норма – 0 (нет); есть – 3;
- тонус мышц нормальный – 0; тонус брюшной стенки снижен, тонус конечностей умеренный – 1; тонус брюшной стенки и тонус конечностей снижены – 2; атония – 3;
- реакция переворачивания: норма – 0; рефлекс замедлен – 1; отсутствует при сохраненных попытках переворачивания – 2; попытки отсутствуют – 3;
- корнеальный рефлекс, быстрое закрытие век: норма – 0; ослаблен – 1; отсутствует – 3;
- зрачковый рефлекс: норма – 0; реакция ослаблена – 1; отсутствует – 3;
- болевая реакция: агрессия или активное избегание – 0; слабая реакция отползанием или поворотом – 1; нелокализованный ответ (сокращение брюшной стенки) – 2; отсутствует – 3;
- реакция на звук: выражена – 0; ослаблена (сокращение круговой мышцы глаза) – 1; отсутствует – 3.
- температура тела: норма (без изменений) – 0; снижение на 1°C – 1; снижение на 2°C – 2; снижение на 3°C – 3; снижение на 4°C – 4; снижение на 5°C – 5;
- частота дыхания (полиграф M150 P BIOPAC Systems, США): норма, от 60 до 150 дыхательных движений/мин., – 0; брахипноэ (< 60/мин.) или тахипноэ (> 180/мин.) – 1 балл.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета статистических программ Prism 8.2 фирмы GraphPad (США). Результаты эксперимента по уточнению дозы этанола, вызывающей летальность 50 % животных в группе (LD_{50}) были обработаны методом наименьших квадратов с использованием пробит-анализа в программе Prism 8.2. Вычисление стандартной ошибки LD_{50} производили по методу Миллера – Тейтнера.

Для регистрируемых количественных перемен-

ных были рассчитаны параметры описательной статистики, характеризующие данные по каждой группе. Распределение каждой выборки проверялось на нормальность тестом Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения выборок данные в представлены в виде среднего значения параметра в группе (Mean, *M*) и стандартного отклонения (SD). В случае отклонения от нормального распределения, в виде медианы, 25 и 75 % перцентилей – Me (25%; 75%). При нормальном распределении проводили

сравнения групп по тесту Даннета. При ненормальности распределения – с использованием теста Дана. Значимыми считались различия с вероятностью нулевой гипотезы менее 0,05. Анализ сопряженности признаков проводили по точному тесту Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные по уровню выживаемости (летальности) и значениям пробит-функции при однократном введении 40 % этанола на предварительном этапе представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень выживаемости самцов крыс при в/ж введении 40 % раствора этанола в течение трех суток

Экспериментальные группы, дозы	Выжило животных		Погибло животных		Значения пробит-функции
	абс.	%	абс.	%	
№ 1, 6,00 г/кг	6	100	0	0	3,27
№ 2, 6,75 г/кг	5	83	1	17	4,03
№ 3, 7,50 г/кг	5	83	1	17	4,03
№ 4, 8,45 г/кг	4	67	2	33	4,57
№ 5, 9,40 г/кг	2	33	4	67	5,43
№ 6, 10,55 г/кг	0	0	6	100	6,73

ЛД₅₀ 40 % раствора этанола при в/ж введении по литературным данным составляет 8 г/кг [17]. В данном исследовании ЛД₅₀ токсиканта составила 8,6 ± 0,4 г/кг. Гибель животных наступала на фоне глубокой комы в течение 6–26,5 ч. в зависимости от дозы этанола на фоне миорелаксации и ослабленного дыхания. У выживших животных наблюдался постепенный выход из коматозного состояния с возвращением рефлексов, двигательной активности и мышечного тонуса в течение трех суток.

В следующей серии экспериментов было проведено сравнительное изучение влияния исследуемых препаратов на степень тяжести комы и ее продолжительности в условиях острого отравления этанолом в дозе 8,6 г/кг (расчетная ЛД₅₀). Введение препаратов начинали спустя 15 мин. после окончания введения этанола. Удержание животных в течение часа с целью введения им исследуемых растворов не приводило к возникновению у них стрессового состояния, поскольку крысы находились в коме. Исследуемые препараты и раствор NaCl вводили крысам внутривенно инфузионно с помощью инфузوماتов.

40 % этанол (за 2 приема с интервалом в 15 мин.) в дозе 8,6 г/кг в объеме 2,72 мл/100 г массы тела вызвал у животных развитие коматозного состояния различной степени тяжести в течение 5–15 мин. после второго введения. У части животных угнетение сознания сопровождалось поверхностным и частым дыханием; у других особей – более глубоким и редким. Температура тела у всех животных снижалась на 1–5° С по отношению к фоновым данным. Погибшие до начала терапии животные не учитывались при статистической обработке полученных данных (в группах № 1 и 2 – по одной особи).

После введения исследуемых препаратов наблюдалась гибель части животных, происходившая на фоне развития запредельной комы. В группе № 1 (0,9 % раствор NaCl) погибло 4 особи, продолжительность жизни, при этом, составила 3,1 ± 2,2 ч. (Mean ± SD). В группе № 2 – 6 особей, продолжительность жизни которых составила 3,5 ч. (2,3; 5,5) – медиана, 25 и 75 % перцентилей. В группе № 3 – 4 особи, продолжительность жизни составила 12,5 ч. (4,0; 21,0) – медиана, 25 и 75 % перцентилей (табл.2).

Таблица 2

Продолжительность жизни погибших особей в группах наблюдения

Показатель	Группа №1, n = 4	Группа №2, n = 6	Группа №3, n = 4	p
	Mean±SD	Me (25%;75%), часов		
Продолжительность жизни, часы	3,1±2,2	3,5 (2,3; 5,5)	12,5 (4,0; 21,0)	1:2 =1,000 1:3 =0,078

В группе, получавшей реамберин, обнаружена тенденция к большей продолжительности жизни, чем у животных из контрольной группы (p = 0,078).

Глубина коматозного состояния обычно оценивается у людей по трехступенной шкале. Для комы 1-ой степени (поверхностной) характерно угнетение сознания с сохранением некоординированной реакции на внешние раздражители и умеренное подавление рефлексов. Для комы 2-ой степени (глубокой) – от-

сутствие сознания без реакции на сильную боль и выраженное подавление сухожильных, зрачковых, роговичных и глоточных рефлексов. Спонтанное дыхание и показатели гемодинамики сохранены, но заметно нарушены. Кома 3-ей степени – это глубокое угнетение сознания, тотальная арефлексия, гипотония мускулатуры и катастрофическое состояние витальных функций. При этом клинические проявления экзотоксических ком, включая алкогольную, могут

заметно отличаться от общепринятых критериев оценки их глубины [17]. В случае экспериментальных исследований не все показатели, снимаемые у человека, могут автоматически переноситься на животных [18]. Существует различные примеры ранжирования алкогольной комы на крысах [15, 16, 19]. Для оценки степени тяжести комы нами была разработана балльная система, позволяющая определить степень комы

следующим образом: поверхностная кома, общая сумма показателей для каждого животного составляет от 9 до 21 баллов; глубокая кома, общая сумма показателей для каждого животного составляет от 22 до 26 баллов; запредельная кома, общая сумма показателей для каждого животного составляет 27 баллов. Данные, полученные при оценке степени тяжести комы, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Степень тяжести комы вне зависимости от ее длительности

№ групп	Степень тяжести комы, баллы		
	1 регистрация	2 регистрация	3 регистрация
	Me (25%;75%)		
Группа №1, n = 15	10,0 (7,0;11,5)	22,0 (20,0;23,0)	21,0 (20,0;23,0)
Группа №2, n = 13	9,0 (8,0; 1,0)	19,0 (15,0;21,0)	21,0 (21,0;24,0)
Группа №3, n = 16	9,5 (8,0;12,0)	14,0* (11,5;18,3)	21,5 (18,5;23,5)

Примечание: * p = 0,013 по отношению у группе № 1.

Значимых межгрупповых различий в степени тяжести комы при первой регистрации (после окончания введения этанола) не наблюдалось. Степень тяжести, при этом, соответствовала поверхностной коме. Далее происходило усугубление коматозного состояния, так как после окончания терапии (2-ая регистрация) у животных, получавших 0,9 % раствор NaCl, степень тяжести комы соответствовала глубокой. В то же время, у животных из других экспериментальных групп степень тяжести комы соответствовала поверхностной. При этом наблюдалось значимое отличие (p = 0,013) у крыс из группы, получавшей реамберин, от особей из группы, получавшей 0,9 % раствор NaCl.

Последнее свидетельствует о наличии поддержания состояния животных проводимой терапией во время инфузии. Однако в дальнейшем ситуация утяжелялась (3-ья регистрация, через 1 ч. после окончания терапии) и уровень степени тяжести комы во всех группах был или на грани глубокой или глубокой.

В табл. 4 представлены данные по влиянию поддерживающей терапии на степень тяжести комы по окончании инфузии (2-ая регистрация). Максимально выраженное поддерживающее действие проводимой терапии имело место в группе животных, получавших реамберин, что соответствует данным, представленным в табл. 3.

Таблица 4

Влияние терапии на степень тяжести комы (дельта по отношению к первой регистрации)

№ групп	Степень тяжести комы, баллы	
	2 регистрация, Δ	3 регистрация, Δ
	Me (25%;75%)	
Группа №1, n = 15	11,0 (6,5; 14,0)	12,0 (8,0; 14,0)
Группа №2, n = 13	9,0 (7,0; 11,0)	13,0 (9,0; 13,0)
Группа №3, n = 16	7,0* (1,0; 9,0)	10,0 (9,0; 14,3)

Примечание: * p < 0,05 по отношению у группе № 1.

С целью более детального изучения возможных межгрупповых различий, продолжительность коматозного состояния у выживших животных была разбита нами на три условных периода (продолжительность до 7 ч., до 24 ч. и до 48 ч.) с целью определения количества животных, находившихся в коме различной длительности, как дополнительного критерия сравнительной оценки эффективности терапии. При разделении продолжительности коматозного состояния на три периода мы ориентировались на различные фазы изменения концентрации этанола в крови: резорбция и элиминация, а также на тяжесть изменений в органах и системах организма, вызванных

действием токсиканта. Известно, что этанол крайне быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь. При этом поступление этанола в кровь и насыщение им органов и тканей происходит значительно быстрее, чем его окисление и выделение. У людей резорбция отмечается через 1–2 ч.; элиминация длится 5–12 ч. и более [1].

В табл. 5 представлены данные по количеству животных в группе с комой различной продолжительности (менее 7 ч., менее 24 ч. и менее 48 ч.). Показано, что максимальное количество животных с длительной комой наблюдалось в группе № 1 по сравнению с группой № 2 (p = 0,043) и группой № 3 (p = 0,038).

Количество животных в группах с комой различной продолжительности

№ групп	Количество животных, n (%)					
	Продолжительность комы до 7 ч.		Продолжительность комы до 24 ч.		Продолжительности комы до 48 ч.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
№1 (n = 15)	2	13	9	60	4	27
№2 (n = 13)	2	15	10	77	1	8*
№3 (n = 16)	4	25	11	69	1	6*

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению у группе № 1.

Данные по изучению влияния исследуемых препаратов на показатели витальных функций представлены в табл. 5 и 6. После введения этанола у животных из всех групп наблюдалось ослабленное дыхание, сопровождавшееся снижением частоты дыхательных движений (табл. 5). Температура тела у животных из всех экспериментальных групп

сопоставимо снижалась в течение наблюдения, независимо от использованной терапии.

По окончании инфузии минимальные отличия частоты дыхательных движений от фона имели место у животных, получавших реамберин, что свидетельствовало о наличии поддержания проводимой терапией внешнего дыхания во время инфузии (табл. 7).

Таблица 5

Влияние тестируемых препаратов на частоту дыхательных движений

№ групп	ЧДД, кол-во в мин			
	Фон	1 пер.	2 пер.	3 пер.
	Mean±SD	Me (25%;75%)	Me (25%;75%)	Mean±SD
№1 (n = 15)	126±12	102±38	104 (82; 112)	96±20
№2 (n = 13)	128 (116;132)	87±37	99±16	94±17
№3 (n = 16)	125±14	86±41	109±35	96±31

Таблица 6

Влияние тестируемых препаратов на температуру тела (Mean±SD)

№ групп	T, °C			
	Фон	1 пер.	2 пер.	3 пер.
№1 (n = 15)	37,1±0,3	36,5±0,9	34,1±1,0	34,3±0,9
№2 (n = 13)	37,5±0,5	36,3±0,9	34,1±1,1	34,2±1,0
№3 (n = 16)	37,3±0,7	35,8±1,3	34,1±1,0	33,9±1,2

Таблица 7

Влияние терапии на количество дыхательных движений дыхательных движений по окончании введения (дельта по отношению к фону, 2-я регистрация, Me (25%;75%))

ЧДД, кол-во в мин, Δ по отношению к фону	№ групп		
	№1 (n = 15)	№2 (n = 13)	№3 (n = 16)
	-32 (-40; -8)	-36 (-44; -8)	-16 (-40; -0)

ОБСУЖДЕНИЕ

Угнетение центральной нервной системы с нарушением регулирующей функции систем жизнеобеспечения является крайне опасным осложнением токсикогенной фазы острого отравления алкоголем, требующим проведения неотложной терапии, включающей оксигенотерапию, гемодилюцию, форсированный диурез, введение инфузионных растворов и витаминных препаратов. Повышенная концентрация этанола в мозге, вследствие высокой растворимости в липидном бислое мембран, вызывает существенные изменения их структуры, что приводит к развитию гипоксии, окислительного стресса и формированию синдрома эндогенной интоксикации [20, 21]. Последнее подразумевает необходимость включения в интенсивную терапию препаратов, направленных на нормализацию работы систем транспорта кислорода [2]. Процесс свободно-радикального процесса в клетке

напрямую связан с ее энергетическим обеспечением. В связи с этим поддержание активации сукцинатных реакций цикла Кребса путем экзогенного пополнения пула янтарной кислоты является обоснованным [22].

В нашем исследовании было установлено, что 40 % этанол, введенный в дозе 8,6 г/кг в/ж, вызвал у опытных животных угнетение сознания, сопровождавшееся у части животных поверхностным и частым дыханием или более глубоким и редким. Температура тела снижалась на 1–5° по отношению к фоновым данным. По окончании инфузии наблюдали гибель части животных, происходившую на фоне развития запредельной комы. При этом в группе, получавшей реамберин, продолжительность жизни погибших животных превышала таковую у животных из контрольной группы и группы, получавшей метадоксил, в 4 раза, что свидетельствует о наличии у реамберина выраженной тенденции в отношении под-

держания длительности жизни при остром тяжелом отравлении этанолом. У контрольных животных, получавших 0,9 % раствор NaCl, степень тяжести комы соответствовала глубокой. В то же время у животных из групп, получавших реамберин и метадоксил, степень тяжести комы соответствовала поверхностной. При этом наблюдали значимое отличие степени тяжести комы у крыс из группы, получавшей реамберин, в отличие от группы, получавшей метадоксил, по отношению к контрольным животным. Последнее свидетельствует о наличии значимо более выраженного поддержания состояния животных проводимой терапией реамберином, чем метадоксилом, во время инфузии. Также было показано, что количество животных с продолжительностью комы до 48 часов было значимо меньше в группах, получавших реамберин и метадоксил, чем в контрольной группе.

Изучение влияния исследуемых препаратов на частоту дыхательных движений и температуру тела, как показателей витальных функций, показало отсутствие значимых межгрупповых различий на всех сроках регистрации. Тем не менее, уровень выживаемости животных, у которых нарушения витальных функций соответствовали показателям, характеризующим «запредельную» кому, был выше у животных, получавших реамберин, чем у животных, получавших физиологический раствор и метадоксил. Температура тела у животных всех экспериментальных групп сопоставимо снижалась в течение наблюдения независимо от использованной терапии. Что касается дыхательной системы, то по окончании инфузии минимальные, не носившие статистического значимого характера, отличия частоты дыхательных движений от фона имели место только у животных, получавших Реамберин®, что свидетельствовало о наличии частичного поддержания этой витальной функции во время инфузии данным препаратом. Таким образом, по совокупности большинства показателей можно отметить, что препарат реамберин был более эффективен при остром тяжелом отравлении этанолом, чем препарат метадоксил. Последнее можно объяснить тем, что реамберин является сукцинатсодержащим инфузионным сбалансированным раствором электролитов, обладающим дезинтоксикационным, антиоксидантным и антигипоксикантным действием. Показано, что реамберин уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает уровень основного антиоксиданта клетки — восстановленного глутатиона и активность ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и каталазы) при критических состояниях различного генеза [6, 23]. Препарат метадоксил (метадоксин), в свою очередь, представляет собой синтетическое производное двух биомолекул, — пиридоксина (прекурсора пиридоксальфосфата) и L-пироглутамата, и проявляет свою клиническую эффективность при лечении алкогольной зависимости, острой алкогольной интокси-

кации, остром алкогольном абстинентом синдроме. Показано, что применение данного лекарственного средства способствует ускорению элиминации этанола и ацетальдегида из плазмы крови, сокращению времени протрезвления при острой алкогольной интоксикации, анксиолитическому и антидепрессивному действию при тревожных и депрессивных состояниях, развивающихся при патологическом опьянении [7–10]. Тем не менее, в большинстве клинических исследований продемонстрировано лишь улучшение функционального состояния печени у больных хроническим алкоголизмом. В экспериментальных работах, проведенных в конце прошлого столетия [24, 25], показано, что метадоксин предотвращает снижение концентрации аденозинтрифосфата и восстановленного глутатиона в печени у крыс, подвергшихся воздействию этанолом, и в культурах гепатоцитов аналогично эффекту препарата при отравлении парацетамолом [26]. Однако работы, посвященные позитивному влиянию метадоксина на окислительный стресс в головном мозге, в доступной литературе отсутствуют. Кроме этого, анализ данных научной литературы, представленной в обзорах [27, 28] демонстрирует, что метадоксин безопасен для использования и эффективен именно в отношении улучшения функции печени после заболеваний, связанных с воздействием алкоголя. Потребуется дальнейшее изучение предполагаемых механизмов действия и клинические испытания, чтобы определить, может ли метадоксин быть перспективным для лечения заболеваний головного мозга алкогольной этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень тяжести алкогольной комы по окончании инфузионного ведения реамберина значимо отличалась по отношению к контрольным животным в отличие от группы, получавшей метадоксил. По окончании инфузии наблюдалась гибель части животных, происходившая на фоне развития запредельной комы. При этом в группе, получавшей реамберин, продолжительность жизни погибших животных превышала таковую у животных из контрольной группы и группы, получавшей метадоксил, в 4 раза, что имело характер тенденции. Количество животных с продолжительностью комы до 48 час. было значимо меньше в группах, получавших реамберин и метадоксил, чем в контрольной группе.

Что касается витальных функций, то различий в снижении температуры тела у животных, получавших исследуемые препараты, не установлено. В то же время минимальные отличия частоты дыхательных движений по отношению к фону по окончании инфузии имели место у животных, получавших реамберин, по сравнению с метадоксилом и физиологическим раствором.

По совокупности ряда показателей препарат реамберин продемонстрировал большую эффективность в отношении течения острого тяжелого отравления этанолом, чем препарат метадоксил.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Эксперимент выполнен с соблюдением правил лабораторной практик Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и с одобрения комитета по этике НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (протокол от 13.01.2020 № 16).

Информированное согласие не применимо

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there was no external funding in the conduct of the study.

Ethics approval

The experiment was performed in compliance with the rules of laboratory practice of the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the EU on the protection of animals used for scientific purposes and with the approval of the Smorodintsev Research Institute of Influenza Ethics Committee (Protocol of 13.01.2020 No. 16).

Informed consent not applicable

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Александровский В.Н., Остапенко Ю.Н., Гольдфарб Ю.С. с соавт. Острое отравление этиловым алкоголем (алкогольная кома). Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2018;7(4):357–365. <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-357-365>.
2. Alexandrovsky VN, Ostapenko YN, Goldfarb YS et al. Acute poisoning with ethyl alcohol (alcoholic coma). *Russian Sklifosovskiy Journal of Emergency Medical Care*. 2018;7(4):357–365. (In Russ.). <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-357-365>.
3. Афанасьев В.В., Мирошниченко А.Г., Бузанов Д.В., Орлов Ю.П. Особенности алкоголь-индуцированной патологии на догоспитальном этапе и в отделении экстренной медицинской помощи стационара. Часть 1. Острая интоксикация этанолом. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(2):71–81. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2020-21-2-71-81>.
4. Afanasyev VV, Miroshnichenko AG, Buzanov DV, Orlov YuP. Specifics of alcohol use disorder in pre-hospital practices and emergency unit. *Emergency Medical Care*. 2020;21(2):71–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2020-21-2-71-81>.
5. Терехина Н.А., Жидко Е.В., Терехин Г.А., Горячева О.Г. Окислительная модификация белков и показатели антиоксидантной защиты при острой алкогольной интоксикации. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2017;4(28):53–54.
6. Teryokhina NA, Zhidko EV, Teryokhin GA, Goryacheva OG. Oxidative modification of proteins and indicators of antioxidant protection in acute alcohol intoxication. *Medical alphabet*. 2017;4(28):53–54. (In Russ.).
7. Yang YM, Cho YE, Hwang S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):774. <http://doi.org/10.3390/ijms23020774>.
8. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г. с соавт. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. Общая реаниматология. 2014;1(10):33–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>.
9. Shah BN, Lapshin VN, Kyrnysev AG et al. Metabolic effects of a substrate antihypoxant based on succinic acid. *General resuscitation*. 2014;1(10):33–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>.
10. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. с соавт. Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений. Клиническая медицина. 2016;94(5):339–346. <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-339-346>.
11. Livanov GA, Lodyagin AN, Batotsyrenov BV et al. The use of reamberin in combined intensive care of acute poisoning. *Klinical medicine*. 2016;94(5):339–346. (In Russ.). <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-339-346>.
12. Addolorato G, Armuzzi A, Gasbarrini G. Pharmacological approaches to the management of alcohol addiction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2002;6(5):89–97.
13. Shpilenya LS, Muzychenko AP, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(3):340–346.
14. Leggio L, Kenna GA, Ferrulli A et al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(8):554–559. <http://doi.org/10.1002/hup.1244>.
15. Mirijello A, Addolorato G. Treatment of acute alcohol intoxication: The role of metadoxine. *Eur J Int Med*. 2023;110:128. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.012>.
16. Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е. с соавт. Эффективность гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом. Токсикологический вестник. 2014;4(127):18–24.
17. Grebenyuk AN Rejnyuk VL, Antushevich AE et al. Effectiveness of hepatoprotector with peptide component molixan in treatment of heaviest acute intoxications by ethanol. *Toxicological Bulletin*. 2014;4(127):18–24. (In Russ.).
18. Diehl KH, Hull R, Morton D et al. European Federation of Pharmaceutical Industries Association and European Centre for the Validation of Alternative Methods. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol*. 2001;21(1):15–23. <http://doi.org/10.1002/jat.727>.
19. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Кухаренко А.Е. с соавт. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018;8(4):207–217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>.
20. Rybakova AV, Makarova MN, Kukharenko AE et al. Current Requirements for and Approaches to Dosing in Animal Studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):207–217. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>.
21. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
22. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):19–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
23. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Бонитенко Е.Ю. с соавт. Экспериментальная модель барбитуратной комы. Токсико-

логический вестник. 2010;4(103):21–25.

Basharin VA, Grebenyuk AN, Bonitenko YeYu et al. Experimental model of barbiturate-induced coma. *Toxicological Bulletin*. 2010;4(103):21–25. (In Russ.).

16. Ряховский А.Е., Еникеев Д.А., Байков Д.Э., Фаткуллин К.В. Экспериментальное моделирование различных степеней алкогольного опьянения у крыс. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12(67):76–81.

Ryakhovskiy AE, Enikeev DA, Baikov DE, Fatkullin KV. Experimental modeling of various degree of alcohol intoxication in rats. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017;12(1):76–81. (In Russ.).

17. Бонитенко Е.Ю., Гребенюк А.Н., Башарин В.А. с соавт. Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010;3(149):300–303.

Bonitenko EYu, Grebenyuk AN, Basharin VA et al. Assessment of neurological status during acute alcohol intoxication in an experiment. *Bull Exp Biol Med*. 2010;3(149):300–303. (In Russ.).

18. Seed J, Carney edW, Corley RA et al. Overview: using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data. *Crit Rev Toxicol*. 2005;35:663–672. <https://doi.org/10.1080/10408440591007133>.

19. Лисицкий Д.С., Войцехович К.О., Мелехова А.С. Основные методы оценки нейротоксических последствий тяжелой формы острого отравления этанолом. *www.MEDLINE.RU*. 2015;16:138–149.

Lisitsky DS, Voitsekhovich KO, Melekhova AS. Main methods for assessing the neurotoxic consequences of severe acute ethanol poisoning. *www.MEDLINE.RU*. 2015;16:138–149. (In Russ.).

20. Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г. Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;2(99):28–32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32).

Solonsky AV, Prokopieva VD, Yarygina EG. Neuromorphological and molecular effects of ethanol. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;2(99):28–32. (In Russ.) [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32).

21. Tsermpini EE, Ilješ AP, Dolžan V. Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol use disorder: a systematic review. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1374. <http://doi.org/10.3390/antiox11071374>.

22. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):37–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-5-37-47>.

Novikov VE, Levchenkova OS. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013;76(5):37–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-5-37-47>.

23. Носаль Л.А., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Применение реамберина для коррекции антиоксидантного статуса при эпилепсии у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):74–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911274>.

Nosal' LA, Simonova NV, Dorovskikh VA, Shtarberg MA. The effect of reamberin on the antioxidant status in children with epilepsy.

Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(11):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911274>.

24. Felicioli R, Saracchi I, Flagiello AM, Bartoli C. Effects of pyridoxine-pyrrolidonecarboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1980;18(6):277–280.

25. Calabrese V, Ragusa N, Rizza V. Effects of pyrrolidone carboxylate (PCA) and pyridoxine on liver metabolism during chronic ethanol intake in rats. *Int J Tissue React*. 1995;17(1):15–20.

26. Mazraati P, Minaïyan M. Hepatoprotective effect of metadoxine on acetaminophen-induced liver toxicity in mice. *Adv Biomed Res*. 2018;7:67. https://doi.org/10.4103/abr.abr_142_17.

27. Miceli MD, Gronier B. Pharmacology, systematic review and recent clinical trials of metadoxine. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(2):114–125. <https://doi.org/10.2174/1574887113666180227100217>.

28. Petrolini VM, Locatelli CA. Pharmacological treatment of acute alcohol intoxication: More doubts than certainties. *Eur J Int Med*. 2023;108:25–27. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.01.010>.

Сведения об авторах

Т.Н. Саватеева-Любимова

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, drugs_safety@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

А.Г. Александров

кандидат биологических наук; научный сотрудник, forphchemistry@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>

С.Б. Казакова

кандидат биологических наук; старший научный сотрудник, ksb73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7286-3778>

К.И. Стосман

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, labtox6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Статья поступила в редакцию 19.09.2023;
одобрена после рецензирования 16.10.2023;
принята к публикации 06.11.2023.

Information on the authors

T.N. Savateeva-Lyubimova

Doctor of Science (Medicine), Professor, Leading Researcher, drugs_safety@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

A.G. Aleksandrov

PhD (Biology), Researcher, forphchemistry@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>

S.B. Kazakova

PhD (Biology), Senior Researcher, ksb73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7286-3778>

K.I. Stosman

PhD (Biology), Senior Researcher, labtox6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

The article was submitted 19.09.2023; approved after reviewing 16.10.2023; accepted for publication 06.11.2023.