

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ТЯЖЕЛЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЭТАНОЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Халютин Д.А., ¹Ховпачев А.А., ¹Антушевич А.Е., ¹Антонов В.Г., ²Степанов Я.А.

¹ ФГБВОУ ВО «Военно–медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

194044, г. Санкт–Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,

8–812–292–33–31, vtmz@vmeda.org

² Научно–исследовательский центр (биологической защиты специального назначения)

ФГБУ «48 Центральный научно–исследовательский институт» МО РФ,

620048, г. Екатеринбург, ул. Звездная, д. 1.

Резюме. Острые отравления этиловым спиртом остаются частым видом экзогенных интоксикаций. Они характеризуются высоким уровнем летальности на догоспитальном этапе, что требует дальнейшей разработки эффективных средств терапии. Исследование посвящено экспериментальной оценке защитной эффективности семакса и моликсана в составе моно– и комплексной терапии в ходе профилактической и лечебных схем их введения при острых интоксикациях этанолом в дозах от 0,75 до 2,0 ЛД₅₀ у крыс. Установлено, что введение препаратов в составе монотерапии и их комбинация в различной степени защищали отравленных этанолом животных. Наиболее оптимальным было применение комбинации пептидов, что повышало выживаемость животных при введении этанола в дозах до 1,5 ЛД₅₀.

Ключевые слова: отравление, этанол, моликсан, семакс, лечение.

INFLUENCE OF PEPTIDE PREPARATIONS ON THE COURSE OF ACUTE SEVERE ETHANOL POISONING IN THE EXPERIMENT

1Khalyutin D.A., 1Hovpachev A.A., 1Antushevich A.E., 1Antonov V.G., 2Stepanov Y.A.

Kirov Military Medical Academy Russian Federation Defense Ministry, Saint-
Petersburg, Russia;

– Scientific Research Centre (Biological protection of special purpose)
«48 Central scientific research institute»

Abstract. Acute ethyl alcohol poisoning remains a frequent type of exogenous intoxication, which is characterized by a high level of lethality at the pre-hospital stage, which requires further development of effective therapeutic agents. The study is devoted to the experimental evaluation of the protective effectiveness of semax and molixan as part of mono-and complex therapy in the course of preventive and therapeutic regimens for acute ethanol intoxication in doses from 0,75 to 2,0 LD₅₀ in rats. It was found that molixan, semax and their combination protected ethanol poisoned animals.

The most optimal was the use of a combination of peptides, which increased the survival with the introduction of ethanol in doses up to 1.5 LD₅₀.

Key words: poisoning, ethanol, molixan, semax, treatment.

Введение.

Острые интоксикации этанолом (шифр по МКБ 10: T51.0) продолжительное время занимают лидирующее место среди заболеваний химической этиологии, составляя до 41 % от общего числа экзогенных отравлений [8]. Несмотря на последние тенденции к снижению заболеваемости, тяжелые и крайне тяжелые степени интоксикации характеризуются высокой удельной частотой смертности на догоспитальном этапе, которая варьирует от 20 до 30 % [2]. Для сравнения, больничная летальность при тяжелых отравлениях этанолом в 2005–2012 гг составляла 3,0 %, в 2015 г. – 4,7 %. В то же время, максимальное количество погибших, в результате данного вида экзогенной интоксикации, приходится на трудоспособный возраст от 30 до 50 лет [1].

Причиной высокой летальности при острых алкогольных интоксикациях выступают обусловленные токсикантом поражения органов–мишеней: печени и головного мозга. Изменения в условиях острого воздействия больших доз этилового спирта клинически проявляются угнетением сознания и депрессией дыхательной функции. В свою очередь, нарушения дыхательной функции, наблюдаемые уже на начальных этапах коматозных состояний (< 9 баллов по шкале ком Глазго), представляют основную причину летальных исходов и требуют проведения искусственной вентиляции легких, что не всегда доступно вне специализированного стационара [3]. Кроме проявлений, обусловленных неэлектролитным действием спирта, тяжелые интоксикации характеризуют нарушения кислотно–основного состояния, потенцируемого как самим этиловым спиртом, так и продуктом его утилизации – ацетальдегидом. Так, метаболический ацидоз может приводить к развитию неврологических нарушений и сердечно–сосудистых расстройств [11]. В дополнение к этому, при алкогольных интоксикациях возникают общие патологические механизмы, лишенные «химической» специфичности: нарушения утилизации кислорода в ходе митохондриального окисления и активация свободно радикальных процессов [3, 11, 12].

Необходимо отметить, что каких–либо специализированных препаратов для оказания помощи на догоспитальном этапе при острой алкогольной интоксикации не существует [8]. Как было показано ранее, к числу соединений, оказывающих защитный эффект в условиях экспериментальной интоксикации этиловым спиртом, могут быть отнесены пептидные препараты семакс и моликсан. Так, применение препаратов в токсикогенную стадию интоксикации повышает выживаемость животных, способствует снижению скоро-

сти нарастания неврологических нарушений и депрессии витальных функций. В то же время, остаются невыясненными их эффективность в условиях совместного применения, их влияние в условиях различных доз токсиканта, схем профилактического и лечебного введения [9]. Следует отметить, что временной фактор, характеризующий промежуток от начала интоксикации до момента оказания помощи, может нести принципиальный характер, оказывая наибольшее влияние на выживаемость при данных состояниях. Так, большинство известных отрезвляющих средств оказывались эффективными лишь в режиме профилактического использования, что не соответствует требованиям в решении конкретных клинических задач [7].

Цель исследования. Оценить защитную эффективность пептидных препаратов семакс и моликсан в составе моно- и комплексной терапии в ходе профилактической и лечебных схем их введения при острых интоксикациях этанолом в дозах от 0,75 до 2,0 ЛД₅₀ у крыс.

Материалы и методы.

Экспериментальные исследования выполнены на 480 белых беспородных крысах–самцах массой 200–220 г, разведения питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.).

При проведении исследования выполняли требования нормативно–правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним и соблюдения условий содержания. Исследования проводили в осенне–зимний период. За сутки до эксперимента животных не кормили.

Этанол в виде 40 % водного раствора вводили внутривентрикулярно при помощи зонда в дозах: 0,75 ЛД₅₀ (6,0 г/кг), 1,0 ЛД₅₀ (8,0 г/кг), 1,5 ЛД₅₀ (12,0 г/кг), 1,75 ЛД₅₀ (14 г/кг) и 2,0 ЛД₅₀ (16,0 г/кг). В связи с большим объемом раствора, токсикант вводили с интервалом 15 мин в равном количестве.

В качестве изучаемых средств фармакологической коррекции клинических проявлений острых тяжелых интоксикаций этанолом применяли нейропептидный препарат семакс, гепатопротектор с пептидным компонентом моликсан и их комбинацию.

Семакс – синтетический пептидный препарат, аналог фрагмента адренокортикотропного гормона АКТГ 4–10: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (МГГФПП), полностью лишенный гормональной активности. В эксперименте использовали семакс в виде официального 1 % раствора производства ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген» (Россия). Препарат вводили интраназально при помощи пипетки в дозе 3 мг/кг.

Моликсан – препарат глутатиона, обладающий гепатопротекторной, противовирусной, антицирротической и токсикомодифицирующей активностями. Препарат представляет органическую соль, включающую инозин и глицил–цистеинил–глутамат натрия (окисленный глутатион, ГЦГДН) в соотношении 1:1. В эксперименте использовали субстанцию препарата производства ЗАО «Фарма ВАР» (Россия), которую разводили в физиологическом растворе до 0,3 % и вводили внутривентрально в дозе 30 мг/кг.

Животные контрольных групп в том же объеме, что и опытные, интраназально и внутривентрально получали физиологический раствор, во временные промежутки, соответствовавшие примененным схемам введения пептидов. В эксперименте были использованы четыре схемы введения пептидов: профилактическая – однократно за 1 ч до введения этанола; лечебно–профилактическая – за 1 ч до и сразу после введения этанола; раннее лечение – сразу после введения этанола; отсроченное лечение – через 30 мин после введения этанола.

Эффективность применения фармакологических препаратов в условиях интоксикации оценивали по показателю 3-х сут выживаемости и общим признакам, характерным для отравлений веществами седативно-гипнотического действия, угасанию болевой чувствительности, корнеальному и глоточному рефлексам [9].

Количественную оценку токсичности спирта проводили методом пробит–анализа по Финни, далее – вычисляли показатели индекса защиты и антидотной мощности фармакологических препаратов и их комбинаций. Индекс защиты определяли, как отношение LD_{50}^*/LD_{50} , а антидотную мощность – как отношение LD_{50}^*/LD_{100} (где LD_{50}^* – средняя смертельная доза у животных, получивших препараты).

Исходные количественные характеристики были проверены на соответствие нормальному распределению с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Выживаемость животных в группах выражали в процентном отношении от общего числа. Среднюю величину относительных показателей и их ошибку определяли по методу, предложенному В.С. Генесом. Достоверность различий выживаемости животных оценивали при помощи точного критерия Фишера. Оценку различий абсолютных величин – непараметрическим методом с использованием U–критерия Манна-Уитни. Вероятность $p \leq 0,05$ считали достаточной для вывода о статистической значимости различий.

Результаты.

Тяжесть состояния животных была определена дозой вводимого этанола и вызванным им угнетением функций центральной нервной системы. При введении токсиканта в дозах близких к $1,5 LD_{50}$, развитие симптомов интоксикации отмечали в первые 5 мин. У крыс наблюдали снижение двигательной активности и защитного поведения при взятии на

руки. Далее в течение 15 мин отмечали угасание рефлекса переворачивания. Постепенно угнетались рефлексы разгибания конечностей, болевой, роговичный и глоточный. Дыхание становилось аperiodичным, была задействована вспомогательная мускулатура, развивалось брадипноэ. В среднем, крысы погружались в состояние, классифицируемое как «поверхностная кома», в течение 25–30 мин после введения этанола. Гибель грызунов происходила в период до 12 ч при всех степенях интоксикации.

В ходе изучения эффективности пептидных препаратов было установлено, что моликсан, семакс и их комбинация в различной степени защищали подвергшихся интоксикации этанолом животных, а эффективность их применения зависела от схемы введения и дозы токсиканта.

Все схемы введения моликсана и семакса при введении этанола в дозах 0,75 и 1,0 ЛД₅₀ положительно влияли на выживаемость крыс. Наиболее эффективными схемами применения семакса в составе монотерапии оказались профилактическая и лечебно–профилактическая: при них выживаемость животных в экспериментальных группах составила 100%, в то время как в контрольных – от 33 до 67 %. В то же время, эффективность препарата при введении в рамках лечебных схем (сразу после этанола и через 0,5 ч после этанола), значительно снижалась, не отличаясь от контрольных значений. Так в группах с введением этилового спирта в дозе 1,0 ЛД₅₀ выживаемость животных при введении семакса сразу после и через 0,5 ч после начала интоксикации составляла 83 и 67 %, соответственно.

При введении моликсана наибольшее повышение выживаемости грызунов регистрировали также при профилактическом и лечебно–профилактическом его применении как в составе монотерапии, так и при их комбинации с семаксом. Так, в экспериментальных группах при монотерапии препаратом регистрировали 100 % выживаемость, в то время как в группах без лечения, данный показатель составлял 33 % (1,0 ЛД₅₀) и 67 % (0,75 ЛД₅₀). Кроме этого, в отличие монотерапии семаксом, моликсан снижал количество павших животных и в условиях отсроченного на 0,5 ч введения.

Максимальной дозой этанола, при которой выявляли положительный эффект препаратов была 1,5 ЛД₅₀ (рис. 1). При данном количестве токсиканта все схемы применения моликсана увеличивали выживаемость крыс, которая в экспериментальных группах составляла от 83 до 100 %, в то время как в контрольных группах – 17 %. Наиболее эффективными схемами применения моликсана были также профилактическая и лечебно–профилактическая. В то же время, только лечебно–профилактическое применение семакса значительно увеличивало выживаемость крыс, которая в экспериментальных группах приближалась к 83 %, и была выше данного показателя в группе, которую лечили физиологи-

ческим раствором. Было выявлено, что при комбинации препаратов по лечебно-профилактической схеме введения при дозе этанола 1,5 ЛД₅₀ выживаемость крыс достигала 100 %, в то время как в контрольных группах данный показатель составлял 17 %, а в группах с их лечебным введением варьировал от 67 % до 83 %.

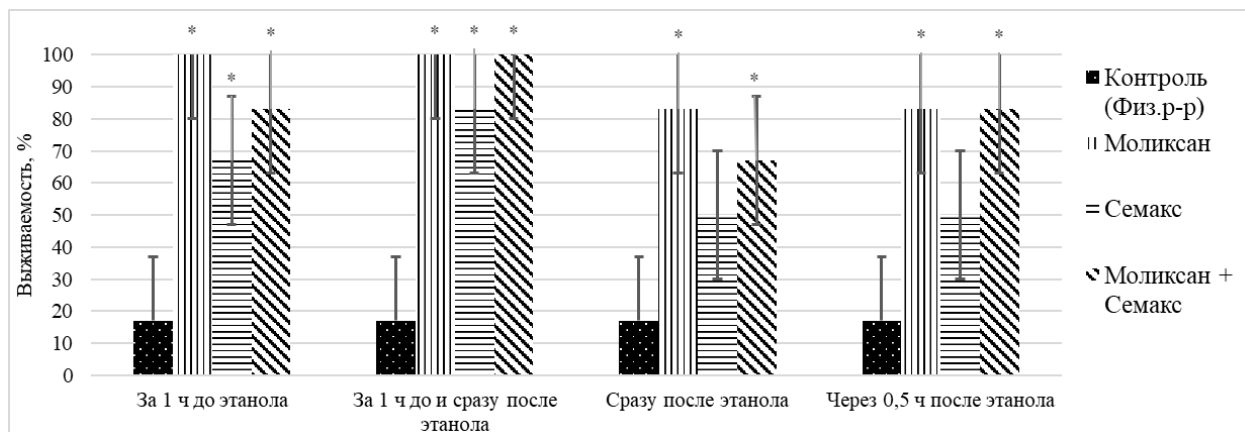


Рис. 2. Влияние различных схем применения моликсана, семакса и их комбинации на выживаемость крыс при острой интоксикации этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀ при 3-х сут наблюдения, %. $M \pm m_x$; $n = 6$.

– * – различия (по точному критерию Фишера) с контрольной группой значимы, $p \leq 0,05$;
– n – количество крыс в группе.

Лечебная эффективность пептидов через 0,5 ч после начала интоксикации сохранялась также, как и в профилактических схемах введения, при условии доз токсиканта, не превышающих 1,5 ЛД₅₀, хотя была выражена и в меньшей степени (Рис. 2.). В данных условиях по критерию выживаемости моликсан был эффективен при введении как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с семаксом на фоне 1,0 и 1,5 ЛД₅₀ этанола. В то же время, лечебное введение семакса лишь потенцировало повышение данного показателя.

При дозах этанола 1,75 и 2,0 ЛД₅₀ эффективность препаратов при всех схемах применения снижалась: и в контрольных, и в опытных группах не выжило ни одно животное. Однако следует отметить, что введение комбинации моликсана с семаксом при интоксикации, вызванной 1,75 ЛД₅₀ этанола, сопровождалось тенденцией к облегчению состояния леченых крыс на ранних этапах интоксикации, чему сопутствовало более медленное развитие снижения температуры тела животных в течение 3 ч после начала интоксикации по сравнению с контрольной группой.

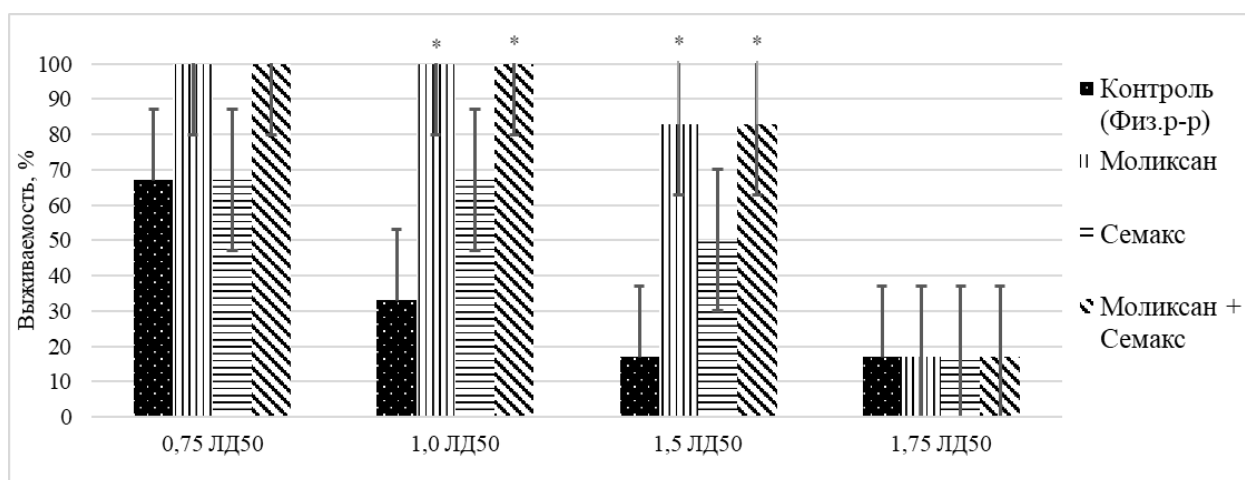


Рис. 2. Влияние лечебного (через 0,5 ч) применения моликсана, семакса и их комбинации на выживаемость крыс при острых интоксикациях этанолом в дозах 0,75 – 1,75 ЛД₅₀ при 3-х сут наблюдения, %. $M \pm m_x$; $n = 6$.

- * – различия (по точному критерию Фишера) с контрольной группой значимы, $p \leq 0,05$;
- n – количество крыс в группе.

При расчёте индексов защиты моликсана, семакса и их комбинации, как средств профилактики и лечения тяжелых отравлений этанолом, установлено, что наиболее выраженным защитным эффектом обладали монотерапия моликсаном и его комбинация с семаксом (табл. 1). Наибольший эффект при применении моликсана с семаксом был установлен при профилактическом (за 1 ч до этанола) – $ИЗ=1,94$ и лечебно-профилактическом (за 1 ч до и сразу после этанола) – $ИЗ=2,0$ применении. Кроме этого, токсичность этанола при введении только моликсана снижалась в 2 раза, не отличаясь от групп с совместным применением препаратов.

В случае раннего (сразу после начала интоксикации) лечебного применения эффективность моликсана и комбинации моликсана с семаксом также была достаточно высока: индекс защиты препаратов составил 1,94. Было установлено, что наибольшее значение антидотной мощности ($АМ=1,16$) наблюдалось при лечебно-профилактическом применении комбинации препаратов. Наименьшая эффективность была зарегистрирована при отсроченном (через 0,5 ч после этанола) назначении семакса, хотя и в этом случае препарат также обладал определённым лечебным действием, улучшая общее состояние животных при прекращении этанол-индуцированного бокового положения.

Защитная эффективность пептидных препаратов моликсана и семакса в составе различных схем при острых тяжелых и крайне тяжелых интоксикациях этанолом у крыс ($M \pm m_x$).

Схема введения препарата	Группа, n=6	ЛД ₅₀ , г/кг	Индекс защиты	Антидотная мощность
За 1 ч до этанола	Контроль (физ. р-р)	7,0±0,9	–	–
	Моликсан	13,6±0,7*	1,94±0,65	1,12
	Семакс	11,8±1,2*	1,69±0,43	0,98
	Моликсан + Семакс	13,5±0,7*	1,94±0,65	1,12
За 1 ч до и сразу после этанола	Контроль (физ. р-р)	7,0±0,9	–	–
	Моликсан	13,5±0,7*	1,94±0,65	1,12
	Семакс	11,1±0,9*	1,58±0,45	0,92
	Моликсан + Семакс	14,0±0,2*	2,0±0,61	1,16
Сразу после этанола	Контроль (физ. р-р)	7,0±0,9	–	–
	Моликсан	13,3±0,7*	1,9±0,63	1,1
	Семакс	9,6±1,4	1,38±0,59	0,8
	Моликсан + Семакс	11,4±1,2*	1,62±0,63	0,94
Через 0,5 ч после этанола	Контроль (физ. р-р)	7,0±0,9	–	–
	Моликсан	12,0±1,4*	1,73±0,57	1,0
	Семакс	9,0±1,1	1,28±0,64	0,74
	Моликсан + Семакс	13,0±0,7*	1,85±0,62	1,07
Примечание:				
– * – различия (по U-критерию Манна–Уитни) с контрольной группой значимы, $p \leq 0,05$;				
– n – количество крыс в группе.				

Обсуждение.

Выявленная в результате эксперимента способность препаратов влиять на выживаемость животных может быть обусловлена механизмами их действия, направленными на ключевые элементы токсического процесса, вызываемого этанолом.

Основной механизм действия моликсана опосредован его протекцией дисульфидных связей в структуре биологически-активных молекул, что способствует снижению антиферментных эффектов токсиканта, а также сохранению функциональной активности рецепторных систем. Так, эндогенный глутатион представляет одну из основных буферных систем клеток, потенцирование которой может снижать кислотно-основной дисбаланс, а также генерацию перекисного окисления [6]. Кроме этого, непептидная компонента препарата – инозин, как и глутатион, индуцируют синтез ферментов детоксикации, повышая устойчивость гепатоцитов к действию токсиканта, а также активируя реакции его нейтрализации и выделения [5].

Считают, что механизм действия семакса, помимо влияния на текучесть синаптических мембран, опосредован его воздействием на вторичные посредники рецепторных комплексов, что также может оказывать модулирующий эффект и способствовать сниже-

нию выраженности неэлектролитного механизма действия этанола [10]. Несмотря на то, что в исследовании не было обнаружено способности препарата откладывать развития коматозных состояний животных, его введение повышало выживаемость грызунов как в составе комплексной, так и монотерапии.

Комбинацию средств, одно из которых оказывает модулирующий эффект на нервную систему, а второе позволяет обеспечить сохранение уровня метаболизма этанола и адекватность работы функциональных молекул, можно рассматривать как направление токсикокINETической и токсикодинамической терапии острых отравлений этанолом.

Выводы.

1. Семакс в составе монотерапии оказывает защитный эффект при профилактическом (ИЗ=1,69; АМ=0,98) и лечебно-профилактическом (ИЗ=1,58; АМ=0,92) применении, повышая выживаемость животных при дозах этанола 0,75 и 1,0 ЛД₅₀.

2. Применение моликсана повышало выживаемость животных при дозах этанола до 1,5 ЛД₅₀, а при 1,75 ЛД₅₀ способствовало снижению тяжести интоксикации при всех схемах введения: профилактической и лечебно-профилактической (ИЗ=1,94; АМ=1,12), раннего (ИЗ=1,9; АМ=1,1) и отсроченного (ИЗ=1,73; АМ=1,0) лечения.

3. Комбинация моликсана с семаксом отразилась на повышении выживаемости животных при интоксикациях этанолом в дозах до 1,5 ЛД₅₀ и степени выраженности защитного эффекта при всех схемах введения: профилактической (ИЗ=1,94; АМ=1,12) и лечебно-профилактической (ИЗ=2,0; АМ=1,16), раннего (ИЗ=1,62; АМ=0,94) и отсроченного (ИЗ=1,82; АМ=1,07) лечения.

Литература.

1. Алябьев Ф.В., Серебров Т.В., Толмачева С.К. и др. Особенности некоторых морфологических и биохимических изменений печени при острой алкогольной интоксикации в эксперименте / Избранные вопросы судебно–медицинской экспертизы. 2019. № 18. С. 137–138.
2. Бабанин А.А., Уланов В.С. Анализ смертельных отравлений психоактивными веществами в Республике Крым за 1993—2017 гг / Судебно–медицинская экспертиза. 2019. № 5. С. 54–57.
3. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю. и др. Острые отравления этанолом и его суррогатами. СПб.: Элби СПб., 2005. 225 с.
4. Бузанов Д.В., Петрова Н.В., Афанасьев В.В. и др. Применение моликсана для раннего лечения алкогольной комы / Скорая медицинская помощь. 2016. № 4. С. 70–75. doi: 10.24884/2072-6716-2016-17-4-70-75
5. Бугаев П.А. Экспериментальная оценка эффективности пептидных препаратов при поражениях печени производными гидразина. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА., 2019. 25 с.
6. Винникова М.А., Кренкель Н.Т., Титков М.С. и др. Инозин глицилцистеинил-глутамат динатрия (Моликсан®) в терапии тяжелого синдрома отмены алкоголя: результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования / Вопросы наркологии. 2019. Т. 3, № 174. С. 48–63.
7. Головкин А.И. Отрезвляющие средства, изменяющие токсикодинамику этанола / Биомедицинская химия. 2013. Т. 59, № 6. С. 604–622. doi: 10.18097/pbmс20135906604
8. Остапенко Ю.Н., Ковалев А.В., Гасимова З.М. и др. Токсикологическая помощь населению Российской Федерации: состояние и проблемы / Токсикологический вестник. 2014. № 3. С. 2–8.
9. Халютин Д.А., Тарумов Р.А., Ховпачев А.А. и др. Влияние пептидных препаратов на биохимические показатели сыворотки крови, головного мозга и печени крыс при остром тяжелом отравлении этиловым спиртом / Токсикологический вестник. 2016. № 4. С. 28–25. doi: 10.36946/0869–7922–2016–4–28–35
10. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб: Элби–СПб, 2008. 416 с.
11. Kataria Y., Kellogg M.D. Acute alcohol toxicity / Clinical Chemistry. 2018. Vol. 64, N 12. P. 1788–1789. doi: 10.1373/clinchem.2018.293449
12. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. et al. Acute alcohol intoxication / Eur. J. Intern. Med. 2008. Vol. 19, N 8. P. 561–567. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.033

References.

1. Alyab'ev F.V., Serebrov T.V., Tolmacheva S.K. et al. Osobennosti nekotoryh morfologicheskikh i biohimicheskikh izmenenij pecheni pri ostroj alkohol'noj intoksi-kacii v eksperimente / Izbrannye voprosy sudebno–medicinskoj ekspertizy. 2019. N 18. P. 137–138.
2. Babanin A.A., Ulanov V.S. Analiz smertel'nyh otravlenij psihoaktiv-nymi veshchestvami v Respublike Krym za 1993—2017 / Sudebno–medicinskaya eksper-tiza. 2019. N 5. P. 54–57.
3. Bonitenko YU.YU., Livanov G.A., Bonitenko E.YU. et al. Ostrye otravleniya etanolom i ego surrogatami. SPb.: Elbi SPb., 2005. 225 p.
4. Buzanov D.V., Petrova N.V., Afanas'ev V.V. et al. Primenenie moliksana dlya rannego lecheniya alkohol'noj komy / Skoraya medicinskaya pomoshch'. 2016. N 4. P. 70–75. doi: 10.24884/2072-6716-2016-17-4-70-75
5. Bugaev P.A. Eksperimental'naya ocenka effektivnosti peptidnyh prepa-ratov pri porazheniyah pecheni proizvodnymi gidrazina. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.: VMedA., 2019. 25 p.
6. Vinnikova M.A., Krenkel' N.T., Titkov M.S. et al. Inozin glicil-cisteinil-glutamat dinatriya (Molixsan®) v terapii tyazhelogo sindroma otmeny alko-golya: rezul'taty randomizirovannogo slepogo placebo-kontroliruemogo issledovaniya / Voprosy narkologii. 2019. T. 3, N 174. P. 48–63.
7. Golovko A.I. Otrezvyayushchie sredstva, izmenyayushchie toksikodinamiku eta-nola / Biomedicinskaya himiya. 2013. T. 59, N 6. P. 604–622. doi: 10.18097/pbmc20135906604
8. Ostapenko YU.N., Kovalev A.V., Gasimova Z.M. et al. Toksikologicheskaya po-moshch' naseleniyu Rossijskoj Federacii: sostoyanie i problemy / Toksikologicheskij vestnik. 2014. N 3. P. 2–8.
9. Halyutin D.A., Tarumov R.A., Hovpachev A.A. et al. Vliyanie peptidnyh pre-paratov na biohimicheskie pokazateli syvorotki krovi, golovnogogo mozga i pecheni krys pri ostrom tyazhelom otravlenii etilovym spirtom / Toksikologicheskij vestnik. 2016. N 4. P. 28–25. doi: 10.36946/0869–7922–2016–4–28–35
10. Shabanov P.D. Psihofarmakologiya. SPb: Elbi–SPb, 2008. 416 p.
11. Kataria Y., Kellogg M.D. Acute alcohol toxicity / Clinical Chemistry. 2018. Vol. 64, N 12. P. 1788–1789. doi: 10.1373/clinchem.2018.293449
12. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. et al. Acute alcohol intoxication / Eur. J. Intern. Med. 2008. Vol. 19, N 8. P. 561–567. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.033