

УДК 9.61.615.9:616.099-082

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ И ИХ КОРРЕКЦИИ ПЕПТИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.А. Халютин¹, Т.С. Соловьёва¹,
В.Л. Рейнюк¹, А.А. Ховпачев¹,
В.С. Чирский¹, А.Е. Антушевич¹,
А.Н. Гребенюк^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное
военное образовательное учреждение высшего
образования «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации, 194044,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное бюджетное учреждение науки
«Северо-Западный научный центр гигиены и
общественного здоровья» Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека, 191036, г. Санкт-
Петербург, Российская Федерация

Представлены результаты морфологического исследования головного мозга при остром отравлении этиловым спиртом и коррекции комбинацией моликсана с семаксом. Этанол в виде 40% раствора вводили внутривенно в дозе 12 г/кг, что соответствовало 1,5 ЛД₅₀. Семакс вводили интраназально в дозе 3 мг/кг, моликсан – внутривенно в дозе 30 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. Забор материала для морфологического исследования производили через 1 ч, 3 ч, 1 сут и 3 сут после моделирования алкогольной интоксикации. Установлено, что этанол в дозе 1,5 ЛД₅₀ вызывает полнокровие и стаз в сосудах мягкой мозговой оболочки, плазматическое пропитывание эндотелия; повреждение сосудов микроциркуляторного русла гемато-энцефалического барьера, что сопровождается повышением их проницаемости; проникновение эритроцитов за пределы стенки сосудов; периваскулярный отек ткани головного мозга, изменения формы и размеров нейронов (сморщивание нейронов). Показано, что при лечебно-профилактическом применении комбинации моликсана с семаксом наблюдается снижение токсического воздействия этанола, проявляющееся в существенном уменьшении выраженности плазморрагии и отсутствии сморщенных нейронов.

Ключевые слова: отравление, этанол, моликсан, семакс, головной мозг, морфологическая структура.

Халютин Денис Александрович (Halyutin Denis Aleksandrovich), кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, hal-denis81@yandex.ru

Соловьёва Татьяна Семеновна (Solovyeva Tatyana Semenovna), кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, soloveva70@list.ru

Рейнюк Владимир Леонидович (Reynuk Vladimir Leonidovich), доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, vladton@mail.ru

Ховпачёв Алексей Андреевич (Hovpachev Alexey Andreevich), слушатель факультета подготовки врачей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, kmkk2005@rambler.ru

Чирский Вадим Семенович (Czerski Vadim Semenovich), доктор медицинских наук, начальник кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, czerski@mail.ru

Антушевич Александр Евгеньевич (Antushevich Aleksandr Evgenyevich), доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории военной терапии научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, mantushevich@mail.ru;

Гребенюк Александр Николаевич (Grebenuk Aleksandr Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; заведующий лабораторией токсикологии Северо-Западного научного центра гигиены и общественного здоровья Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, grebenuk_an@mail.ru

Введение. По данным мировой статистики, смертность от злоупотребления спиртными напитками уступает лишь травмам, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, в 2000 г. алкоголь был причиной 3,2% всех смертей в мире, причем эта цифра ниже в развивающихся странах и выше в развитых [1].

В России ведущей причиной смерти (более 50%) от острых отравлений химической этиологии в бытовых условиях является этиловый спирт и так называемые суррогаты алкоголя, т.е. различные спирты, растворители и другие жидкости непищевого назначения, обладающие наркотическим действием, употребление которых происходит, как правило, с целью алкогольного опьянения [2]. В России ежегодно регистрируется свыше 700 тыс. избыточных смертей, 80% которых прямо или косвенно связаны с чрезмерным употреблением алкоголя, а также острым отравлением им [3]. Основная масса случаев смертельных алкогольных отравлений приходится на трудоспособный возраст, а пик смертности – на 45-59 лет [4].

Этанол и продукт его биотрансформации ацетальдегид и развивающийся метаболический ацидоз оказывают патологическое влияние на нервную систему [4,5, 6]. Вследствие этого острая интоксикация этанолом характеризуется психическими, вегетативными и неврологическими расстройствами. Основой этих нарушений является неэлектролитное действие этанола, дисбаланс между стимулирующими и тормозными медиаторными системами, обусловленный влиянием этилового спирта на деятельность, в первую очередь, ГАМК-, глутамат-, серотонинэргических структур мозга и нарушением окисленных НАД-зависимых процессов ресинтеза аденозинтрифосфата в нервных клетках [7, 8]. Таким образом, алкоголь, обладая выраженным нейротропным действием, оказывает патологическое влияние на нервную систему [9].

Фармакологическая коррекция этих нарушений может осуществляться препаратами пептидной природы, обладающими нейропротекторными свойствами. В проведенных нами ранее исследованиях показано, что применение пептидных препаратов семакса и моликсана позволяет увеличить выживаемость крыс, подвергнутых воздействию высоких доз этанола [10]. Однако сведения о влиянии моликсана и семакса на структурные изменения в головном мозгу при острых тяжелых отравлениях этанолом до настоящего времени отсутствуют.

Целью исследования явилось экспериментальное изучение морфологических особенностей нейропротекторного действия пептидных препа-

ратов моликсана и семакса при остром крайне тяжёлом отравлении этиловым спиртом.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнены на 87 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в условиях вивария, не более 6 особей в одной клетке при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. За сутки до эксперимента животных не кормили. Экспериментальные исследования проводили в осенне-зимний период. При проведении исследований выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [11].

В качестве токсиканта использовали 40% этанол, который вводили внутривентрикулярно при помощи зонда в дозе 1,5 ЛД₅₀ (12,0 г/кг). В связи с большим объемом вводимого раствора указанную дозу делили поровну на два введения через 15 мин.

Синтетический препарат моликсан, синтезированный в ЗАО «Фарма ВАМ», представляет собой кристаллический порошок светло-желтого цвета. Перед введением моликсан предварительно растворяли в физиологическом растворе при одновременном размешивании. Раствор моликсана готовили непосредственно перед его введением крысам. Препарат вводили в виде 0,3% раствора внутривентрикулярно в дозе 30 мг/кг в объёме 1 мл на 100 г массы тела животного.

Семакс представляет собой оригинальный синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ 4-10: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), полностью лишённого гормональной активности. В эксперименте использовали семакс в виде 1% раствора назальных капель производства ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген» (Россия). Семакс вводили интраназально в дозе 3 мг/кг. Контрольные группы животных в тех же объёмах внутривентрикулярно и интраназально получали физиологический раствор.

Препараты применяли, используя 4 схемы введения: профилактическую (однократно за 1 ч до введения этанола), лечебно-профилактическую (за 1 ч до и сразу после введения этанола), раннее лечение (сразу после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих сут) и отсроченное лечение (через 30 мин после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих сут).

Животные были разделены на 3 группы: 1-я – интактные животные, которых не подвергали

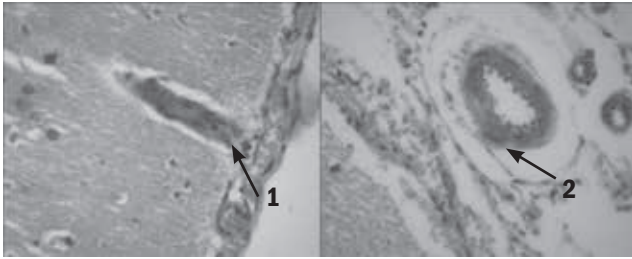


Рис. 1. Головной мозг интактной крысы (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 600$).

Примечание:

- 1 – Капилляры мягкой мозговой оболочки и перикапиллярное пространство.
- 2 – Артериолы и капилляры мягкой мозговой оболочки и перикапиллярное пространство.

фармакологическим и токсическим воздействиям (биологический контроль); 2-я – животные, которым вводили этанол и физиологический раствор в объемах, равных вводимым препаратам; 3-я – животные, которым вводили этанол и моликсан с семаксом по одной из 4-х вышеописанных схем введения.

Забор материала для морфологического исследования проводили через 1 ч, 3 ч, 1 сут и 3 сут после введения этанола. После вскрытия головной мозг крыс извлекали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов [12]. Производили серийные срезы головного мозга. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изготовленные препараты изучали в светооптическом микроскопе Leica (Германия) при 600-кратном увеличении.

Сравнительный анализ полученных результатов проводили по следующим морфологическим признакам:

- морфологические маркеры повреждения микроциркуляторного русла: стаз, отек интимы, пиноцитоз эндотелия капилляров;
- морфологические проявления повреждения паренхимы: распространенность, форма дистрофии нервных клеток.

Результаты и обсуждение. На срезах головного мозга животных интактной группы было отмечено четкое гистологическое строение компонентов стенки артериол и капилляров мягкой мозговой оболочки, области коры головного мозга, содержащих эритроциты остановившейся крови (рис. 1).

В отличие от интактных животных у крыс, получавших этанол, на срезах головного мозга в стенке капилляров и мелких артериол было обнаружено выраженное полнокровие сосудов коры головного мозга, стаз и зоны плазматического пропитывания стенок капилляров с выходом единичных эритроцитов за их пределы, наличие изменений формы и размера нейронов (сморщивание нейронов) (рис. 2).

При оценке срезов головного мозга животных, с профилактической целью получавших пептидные препараты, определялось расширение перикапиллярного пространства, неравномерное полнокровие капилляров с зонами нарушения тинкториальных свойств базальной пластинки (рис. 3).

При оценке срезов головного мозга животных, получавших пептидные препараты за 1 ч до и сразу после введения этанола, обращали на себя внимание признаки полнокровия и незначительного периваскулярного отека. Повреждений паренхимы в виде дистрофических изменений ней-

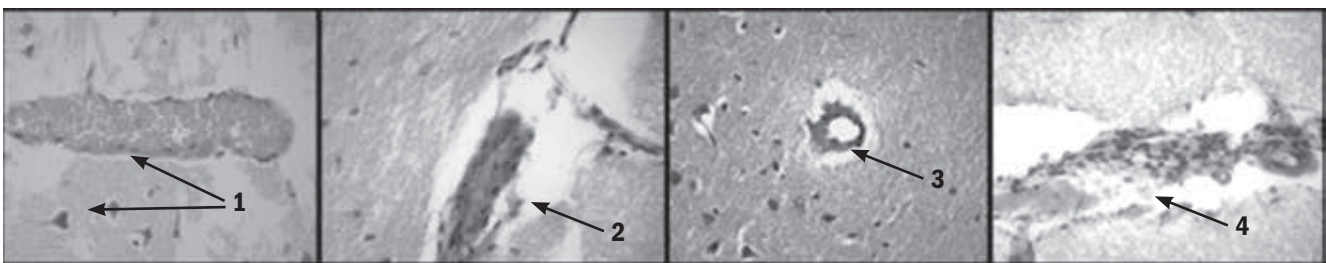


Рис. 2. Головной мозг крысы после введения этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 600$).

Примечание: А – головной мозг крысы через 1 ч после введения этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$; Б – головной мозг крысы через 3 ч после введения этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$; В – головной мозг крысы через 1 сут после введения этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$; Г – головной мозг крысы через 3 сут после введения этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$.

- 1 – Стаз эритроцитов в капилляре с зоной гомогенных базофильных масс и выходом единичных эритроцитов.
- 2 – Стенка капилляра неравномерно утолщена, гомогенно окрашена.
- 3 – Капилляр с гомогенными базофильными массами в стенке.
- 4 – Выраженный перикапиллярный отек.

ронов коры головного мозга не выявлено (рис. 4).

При оценке срезов головного мозга животных, получавших пептидные препараты сразу после введения этанола, определялось выраженное полнокровие сосудов с усилением периваскулярного отека и фокусы начального повреждения базальной пластинки капилляров в виде очагов базофилии (рис. 5).

При оценке тканей головного мозга животных, получавших комбинацию моликсана с семаксом через 30 мин после введения этанола, морфологические изменения варьировали в наблюдениях в зависимости от сроков, прошедших после введения этилового спирта (рис. 6).

Таким образом, в ходе проведенного исследования было обнаружено, что введение этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$ вызывает повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла гемато-энцефалического барьера, что отражает начальные признаки их повреждения. Так, в группе крыс, получавших только этанол, в ходе исследования наблюдалось полнокровие капилляров и сосудов мягкой мозговой оболочки, стаз, отек интимы, усиление плазматического пропитывания эндотелия капилляров (рис. 2). При этом стенка

сосуда была неравномерно утолщена за счет базофильных гомогенных масс с проникновением немногочисленных эритроцитов за ее пределы, определялся выраженный перикапиллярный отек. Кроме того, у отравленных этанолом животных были обнаружены повреждения паренхимы в виде дистрофических изменений нейронов коры головного мозга.

На срезах головного мозга крыс, отравленных этанолом и получавшем пептидные препараты при профилактическом и лечебном введении, определялось неравномерно выраженное полнокровие капилляров, явления стаза, фокусы отека интимы сосудов микроциркуляторного русла с неравномерно выраженным слабо базофильным окрашиванием и перикапиллярный отек. Повреждения паренхимы в виде дистрофических изменений нейронов коры головного мозга не выявлено (рис. 3–6).

Таким образом, при профилактическом и лечебном введении пептидных препаратов имеются морфологические проявления снижения токсического действия этанола. Наиболее выраженный лечебный эффект, проявляющийся в снижении плазморрагии по сравнению с животными из

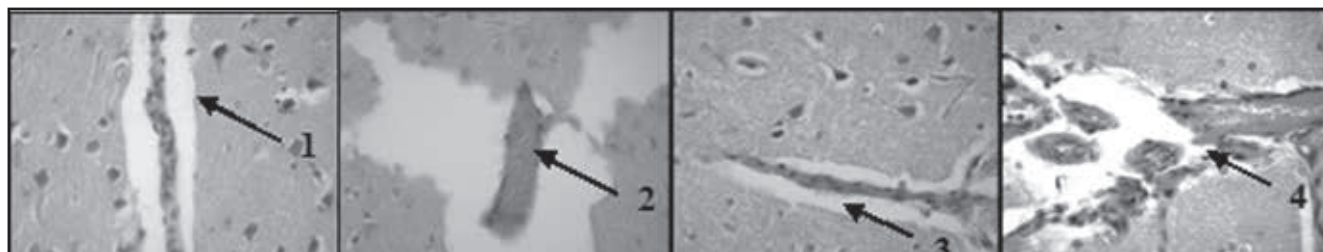


Рис. 3. Головной мозг крысы при профилактическом использовании комбинации моликсана с семаксом перед введением этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 600$).

Примечание: обозначения А, Б, В, Г аналогичны рисунку 2.

1 - Перикапиллярное пространство.

2 - Стаз эритроцитов, слабо базофильное окрашивание базальной пластинки полнокровного капилляра.

3 - Увеличенное перикапиллярное и перicyellularное пространство.

4 - Полнокровие, увеличенное перикапиллярное пространство.

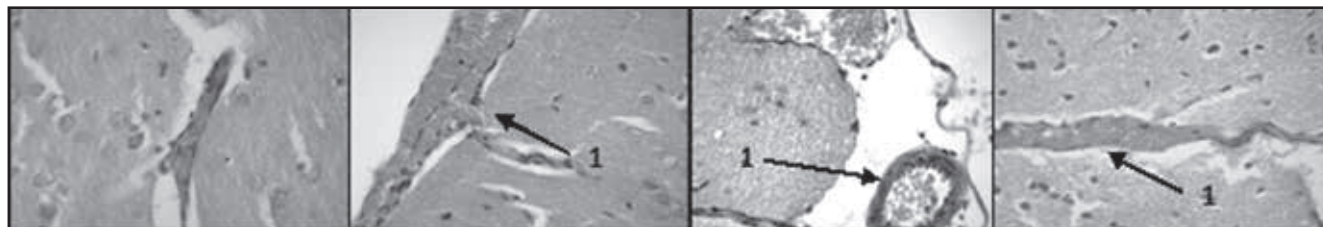


Рис. 4. Головной мозг крысы при лечебно-профилактическом использовании комбинации моликсана с семаксом до и после введения этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 600$).

Примечание: обозначения А, Б, В, Г аналогичны рисунку 2.

1 - Неравномерное полнокровие капилляров, увеличение перикапиллярного пространства.

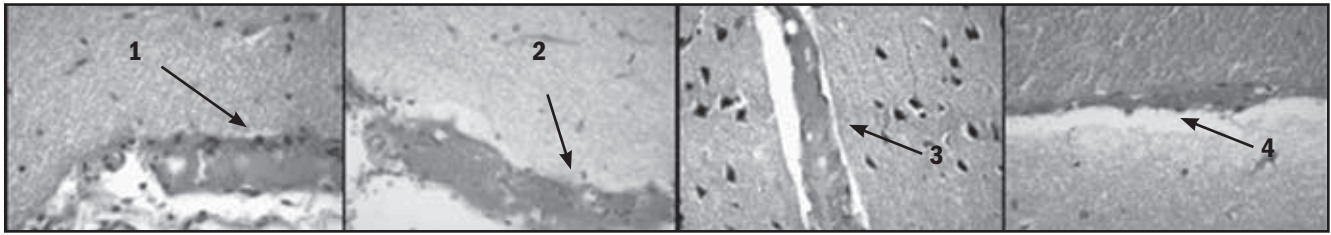


Рис. 5. Головной мозг крысы при лечебном использовании комбинации моликсана с семаксом сразу после введения этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 600$).

Примечание: обозначения А, Б, В, Г аналогичны рисунку 2.

1 – Капилляры мягкой мозговой оболочки полнокровны.

2 – Неравномерное полнокровие капилляров, незначительно увеличенное перикапиллярное и перичеллюлярное пространство.

3 – Полнокровие капилляров, увеличение перикапиллярного пространства.

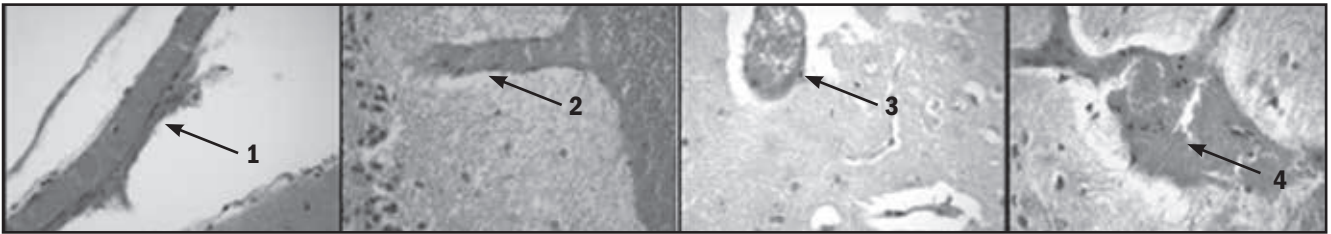


Рис 6. Головной мозг крысы при использовании комбинации моликсана с семаксом через 30 мин после введения этанола в дозе $1,5 \text{ ЛД}_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 600$).

Примечание: обозначения А, Б, В, Г аналогичны рисунку 2.

1 – Полнокровие и стаз эритроцитов в капиллярах, увеличение перикапиллярного пространства.

2 – Полнокровие капилляров, увеличение перикапиллярного пространства.

3 – Полнокровие капилляров, увеличение перикапиллярного и перичеллюлярного пространства.

4 – Выраженное полнокровие капилляров, увеличение перикапиллярного пространства.

группы, получавшей только этанол, отмечается при лечебно-профилактическом введении моликсана и семакса.

В литературе имеется значительное количество работ по морфологическим изменениям головного мозга при остром отравлении этиловым алкоголем, которые освещают эту проблему с разных позиций [13, 14].

Так, в работе Ф.В. Алябьева и соавт. (2012) было показано, что введение этанола в дозах 2, 4 и 8 мл/кг приводит к снижению количества нейроцитов во всех слоях коры. Дистрофические изменения нейронов были наиболее выражены к 5 и 6 ч от начала эксперимента. Отек головного мозга, в отличие от изменений в нейронах, проявляется уже на первых часах действия этанола в дозах 2, 4 и 8 мл/кг с максимальной выраженностью к 3 ч от начала воздействия. Вне зависимости от дозы вводимого этанола максимальное кровенаполнение органа также наблюдалось к 3 ч наблюдения с дальнейшей тенденцией к снижению степени выраженности данного критерия [15].

Морфологические изменения в головном моз-

ге характеризуются набуханием стенки сосудов с отложением в них гиалина и фибрина, нарушением проницаемости, уменьшением числа нервных клеток и их дегенеративной деградацией [9]. Кроме того, при отравлении этанолом описаны также неспецифические морфологические изменения внутренних органов: нарушение проницаемости стенок сосудов всех калибров, выражающиеся в разрыхлении сосудистой стенки, слущивании клеток эндотелия, плазматическом пропитывании стенок артерий; вокруг сосудов встречались небольшие кровоизлияния, а общим фоном служило венозное полнокровие внутренних органов, в особенности головного мозга [2].

Морфологические изменения головного мозга могут быть результатом не только прямого нейротоксического действия этанола и его метаболитов (дисбаланс тормозных и возбуждающих медиаторных систем мозга, нарушение НАД⁺-зависимых процессов ресинтеза АТФ в нервных клетках и метаболический ацидоз), но и следствием поражения печени и развития печеночной энцефалопатии [8,16,17].

Морфологические особенности действия изученных нами пептидных препаратов могут быть обусловлены их химической структурой, определяющей, в свою очередь, механизм их фармакологического действия. Так, моликсан представляет собой Na_2GSSG -инозин и является органической солью дисульфида глутатиона и инозина, содержащей в своей структуре пептидную и нуклеозидную компоненты [18]. Учитывая, что моликсан состоит из двух компонентов, правомерно будет считать, что механизм действия препарата будет определяться этими компонентами.

Согласно данным литературы входящий в состав моликсана окисленный глутатион является ингибитором Р-гликопротеина – одного из прогностически значимых маркеров множественной лекарственной резистентности [18], что позволяет препарату легко проникать через гематоэнцефалический барьер. Также известно, что входящий в состав моликсана инозин обладает нейропротекторными свойствами за счет активации синтеза АТФ, сохранения жизнеспособности клеток глии и нервных клеток при гипоксии, а также стимуляции роста аксонов [19,20]. Кроме того, биологическое действие инозина может включать воздействие на рецепторы аденозина и поли-(АДР-рибоза)-полимераза, что позволяет реализовать, в том числе защиту тканей мозга и печени. Таким образом, эффект моликсана будет в значительной степени определяться пуриновой компонентой, а значит, его можно рассматривать как предшественник АТФ, оказывающий антигипоксическое и метаболическое действие.

Семакс (гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), получаемый синтетическим путем, представляет собой полный аналог фрагмента 4-10 адренкортикотропного гормона (АКТГ), лишенный гормональной активности. Он от-

носится к группе нейропептидов, обладающих адаптивным и ноотропным эффектом, оказывает сильное комплексное нейропротективное действие, основными компонентами которого являются иммуномодуляция, торможение глимальных реакций воспаления, улучшение трофического обеспечения мозга, торможение синтеза оксида азота и реакций оксидантного стресса. Индуцированные нейропептидом цепочки метаболических превращений усиливают и поддерживают друг друга, приводя к торможению большинства важных механизмов отсроченной гибели клеток [21,22,23,24].

Таким образом, в ходе проведенного исследования показана эффективность сочетанного применения пептидных препаратов моликсан и семакс для коррекции морфологических нарушений, возникающих в головном мозгу после воздействия высоких доз этанола. Комбинация веществ, одно из которых инициирует каскад процессов, направленных на защиту клеток нервной системы, а второе позволяет обеспечить гепато- и нейропротекторный эффект, может рассматриваться как перспективное направление в терапии острых отравлений этанолом.

Выводы:

1. При интоксикации, вызванной введением 1,5 ЛД₅₀ этанола, развивается повреждение сосудов микроциркуляторного русла гематоэнцефалического барьера с изменением формы и размеров нейронов головного мозга.

2. Лечение-профилактическое применение комбинации моликсана с семаксом при интоксикации, вызванной этанолом в дозе 1,5 ЛД₅₀, снижает выраженность нейротоксического воздействия этанола посредством уменьшения сосудисто-тканевой проницаемости гематоэнцефалического барьера и защиты структуры нейронов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пиголкин Ю.И. Острая и хроническая алкогольная интоксикация М.: МИА, 2003.
2. Бонитенко Е.Ю. (ред.) Клиника, диагностика, лечение, судебно-медицинская экспертиза отравлений алкоголем и его суррогатами. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013.
3. Немцов А.В. Алкогольный урон регионов России. М., 2003.
4. Киселев А.С. Динамика здоровья населения в зависимости от доходов. Экономика здравоохранения. 2005; 1: 22-29.
5. Хоффман Р. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. М.: Практика, 2010.
6. Лосев Н.И. Интоксикация. Малая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия. 1991; 2: 299.
7. Ostapenko Y.N. Acute cholestatic liver injury caused by polyhexamethyleneguanidine hydrochloride admixed to ethyl alcohol. *Clinical Toxicology*. 2011; 49 (6): 471-478.
8. Халютин Д.А., Соловьева Т.С., Чирский В.С., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е., Гребенюк А.Н. Морфологические особенности действия пептидных препаратов при остром отравлении этиловым спиртом в эксперименте. *Токсикологический вестник*. 2015; 4: 19-26.
9. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Спирты. СПб.: Фолиант, 2004.
10. Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е., Халютин Д.А. Эффективность гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом. *Токсикологический вестник*. 2014; 4: 12-19.
11. Хельсинская декларация. Всемирная медицинская ассоциация. М., 2001.
12. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. М.: Медицина; 1969.
13. Drobtenkov A.V. Morphological signs of ethanol poisoning, alcohol abstinence and chronic alcoholic intoxication in the mesocorticolimbic dopaminergic system. *Sud Med Ekspert*. 2011; 54 (5): 11-7.
14. Bjork J.M., Gilman J.M. The effects of acute alcohol administration on the human brain: Insights from neuroimaging. *Neuropharmacology*. 2014; 6: 101-110.
15. Алябьев Ф.В., Крахмаль Н.В., Арбыкин Ю.А., Серебров Т.В., Поверинов С.Н. Динамика патоморфологических изменений внутренних органов и биохимических параметров крови при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. *Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики*. 2012; 18: 15-19.
16. Рейнюк В.Л., Шефер Т.В., Ивницкий Ю.Ю. Потенцирование аммиаком летального действия этанола на крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2008; 145 (6): 688-691.
17. Пиголкин Ю.И. Морфологическая диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине. М.: Медицина, 2004.
18. Богущ Т.А., Дудко Е.А., Богущ Е.А. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp. *Антибиотики и химиотерапия*. 2010; 5: 18-23.
19. Hasko G., Sitkovsky M.V., Szabo C. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004; 25 (3): 152-157.
20. Stone T.W. Purines and neuroprotection. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2002; 451 (5): 249-280.
21. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю.,

Алфеева Л.Ю. Кинетика проникновения семакса в мозг и кровь крыс при интраназальном введении. Биоорган. химия. 2006; 1: 64-70.
22. Шабанов П.Д. Фармакология

лекарственных препаратов пептидной структуры. Психофармакол. биол. наркол. 2008; 3-4: 2399-2425.
23. Романова Г.А., Силачев Д.Н., Шакова Ф.М. Нейропротективное и

антиамнестическое действие семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006; 12: 618-621.

24. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция. Вест. РАН. 2003; 11: 74-81.

REFERENCES:

- Pigolkin Yu.I. Ostraya i hronicheskaya alkogol'naya intoksikatsiya M.: MIA, 2003 (in Russian).
- Bonitenko E.Yu. (red.) Klinika, diagnostika, lechenie, sudebno-medicinskaya ehkspertiza otravlenij alkogolem i ego surrogatami. – SPb.: EHLBI-SPb, 2013. (in Russian)
- Nemcov A.V. Alkogol'nyj uron regionov Rossii. M., 2003. (in Russian)
- Kiselev A.S. Dinamika zdorov'ya naseleniya v zavisimosti ot dohodov. EHkonomika zdavoohraneniya. 2005; 1: 22-29. (in Russian)
- Hoffman R. Ekstremnaya medicinskaya pomoshch' pri otravleniyah. M.: Praktika, 2010. (in Russian)
- Losev N.I. Intoksikatsiya. Malaya medicinskaya ehnciklopediya. M.: Sovetskaya ehnciklopediya. 1991; 2: 299. (in Russian)
- Ostapenko Y.N. Acute cholestatic liver injury caused by polyhexamethyleneguanidine hydrochloride admixed to ethyl alcohol. Clinical Toxicology. 2011; 49 (6): 471-478.
- Halyutin D.A., Solovyeva T.S., Chirskij V.S., Rejnyuk V.L., Antushevich A.E., Grebenyuk A.N. Morfologicheskie osobennosti dejstviya peptidnykh preparatov pri ostrom otravlenii ehtilovym spirtom v ehksperimente. Toksikologicheskij vestnik. 2015; 4: 19-26. (in Russian)
- Markizova N.F., Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Bonitenko E.Yu. Spirty. SPb.: Foliant, 2004. (in Russian)
- Grebenyuk A.N., Rejnyuk V.L., Antushevich A.E., Halyutin D.A. Effektivnost' gepatoprotektora s peptidnym komponentom moliksana pri ostroj krajne tyazheloj intoksikacii ehthanolom. Toksikologicheskij vestnik. 2014; 4: 12-19. (in Russian)
- Hel'sinskaya deklaratsiya. Vsemimaya medicinskaya asociatsiya. M.; 2001. (in Russian) (in Russian)
- Merkulov G.A. Kurs patogistologicheskoy tekhniki. M.: Medicina; 1969. (in Russian)
- Droblenkov A.V. Morphological signs of ethanol poisoning, alcohol abstinence and chronic alcoholic intoxication in the mesocorticolimbic dopaminergic system. Sud Med Ekspert. 2011; 54 (5): 11-7. (in Russian)
- Bjork J.M., Gilman J.M. The effects of acute alcohol administration on the human brain: Insights from neuroimaging. Neuropharmacology. 2014; 6: 101-110.
- Alyab'ev F.V., Krahmal' N.V., Arbykin Yu.A., Serebrov T.V., Poverinov S.N. Dinamika patomorfologicheskikh izmenenij vnutrennih organov i biohimicheskikh parametrov krovi pri ostroj alkogol'noj intoksikacii v ehksperimente. Aktual'nye voprosy sudebnoj mediciny i ehkspertnoj praktiki. 2012; 18: 15-19. (in Russian)
- Rejnyuk V.L., Shefer T.V., Ivnickij Yu.Yu. Potencirovanie ammiakom letal'nogo dejstviya ehthanola na kry. Byul. ehksperim. biologii i mediciny. 2008; 145 (6): 688-691. (in Russian)
- Pigolkin Yu.I. Morfologicheskaya diagnostika narkoticheskikh intoksikacij v sudebnoj medicine. M.: Medicina, 2004. (in Russian)
- Bogush T.A., Dudko E.A., Bogush E.A. Glutoksim kak ingibitor fenotipa mnozhestvennoj lekarstvennoj rezistentnosti, associirovannoj s ehkspresiej Pgp. Antibiotiki i himioterapiya. 2010; 5: 18-23. (in Russian)
- Hasko G., Sitkovsky M.V., Szabo S. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. Trends in Pharmacological Sciences. 2004; 25 (3): 152-157.
- Stone T.W. Purines and neuroprotection. Adv. Exp. Med. Biol. 2002; 451 (5): 249-280.
- Shevchenko K.V., Nagaev I.Yu., Alfeeva L.Yu. Kinetika proniknoveniya semaksa v mozg i krov' kry. pri intranazal'nom vedenii. Bioorgan. himiya. 2006; 1: 64-70. (in Russian)
- Shabanov P.D. Farmakologiya lekarstvennykh preparatov peptidnoj struktury. Psihofarmakol. biol. narcol. 2008; 3-4: 2399-2425. (in Russian)
- Romanova G.A., Silachev D.N., Shakova F.M. Nejroprotektivnoe i antiamnesticheskoe dejstvie semaksa pri ehksperimental'nom ishemicheskom infarkte kory golovnogogo mozga. Byul. ehksperim. biol. i med. 2006; 12: 618-621. (in Russian)
- Skvorcova V.I. Mekhanizmy povrezhdayushchego dejstviya cerebral'noj ishemii i nejroprotektivnaya Vest. RAN. 2003; 11: 74-81. (in Russian)

D.A. Halyutin¹, T.S. Solovyeva¹, V.L. Rejnyuk¹, A.A. Hovpachev¹, V.S. Chirski¹, A.E. Antushevich¹, A.N. Grebenyuk^{1,2}

MORPHOLOGICAL EVALUATION IN EXPERIMENT OF BRAIN DAMAGES IN ACUTE POISONING WITH ETHANOL AND THEIR CORRECTION WITH PEPTIDE DRUGS

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 191036, Saint-Petersburg, Russian Federation

Results of morphological studies of brain after acute poisoning with ethanol and its correction with combination of molixan and semax are reported. 40% ethanol solution was intragastrically administered at a dose of 12 g / kg, which corresponded to 1.5 LD₅₀. Semax was intranasally administered in a dose of 3 mg / kg. Molixan was administrated intraperitoneally in a dose of 30 mg / kg. The efficacy of peptide drugs was evaluated according to four application schemes: prophylactic (once 1 hour before ethanol), prophylactic and treatment (1 h prior to and immediately after administration of ethanol), early treatment (immediately after administration of ethanol and then once daily for 2 consecutive days), and delayed treatment (30 min after administration of ethanol and then once daily for 2 consecutive days). The preparation of material for the morphological study was performed 1 hour, 3 hours, 1 day and 3 days after modeling of alcohol intoxication. It was found out that ethanol at a dose of 1.5 LD₅₀ causes congestion and stasis in the blood vessels of the pia mater, plasma-mpregnation of endothelium, microvascular damage to the blood-brain barrier that is followed by increase in their permeability, penetration of erythrocytes outside blood vessel walls, perivascular edema in brain tissue, change in shape and size of neurons (wrinkling of neurons). It was shown that the prophylactic and treatment application of the molixan and semax combination causes a reduction of ethanol toxic effects, which is manifested in significantly decreased plasmorrhagia severity and in the absence of wrinkled neurons.

Keywords: poisoning, ethanol, molixan, semax, brain, morphological structure.

Переработанный материал поступил в редакцию 16.05.2016 г.