

**Научно-практическое  
издание**

Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 16.04.1999 г. № 018703.

Издается ежеквартально.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Вестник Российской военно-медицинской академии» обязательна.

Редакторы  
В.Я. Апчел  
С.М. Ефимчик

Компьютерная верстка  
Н.А. Дергачёвой

Адрес редакции:  
194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, дом 6  
Тел. (812) 329-7194  
Факс (812) 542-4609

E-mail: [vestnikrmma@mail.ru](mailto:vestnikrmma@mail.ru)

Тираж 300 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ООО «Издат-Принт»  
394033 Воронежская область,  
г. Воронеж, Ленинский пр. 119А,  
офис 208

Заказ \_\_\_\_\_



© «Вестник Российской военно-медицинской академии»

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

VESTNIK  
ROSSIJSKOI VOENNO-MEDICINSKOI  
ACADEMII

## УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Главный редактор  
А.Н. БЕЛЬСКИХ



2017

2 (58)

Индекс для подписки  
в агентстве «Роспечать» – 70943;  
в агентстве «Прессинформ» – 15389

А.Е. Антушевич<sup>1</sup>, Д.В. Бузанов<sup>3</sup>, В.Г. Антонов<sup>1</sup>,  
В.В. Афанасьев<sup>2</sup>, В.Н. Цыган<sup>1</sup>,  
В.А. Башарин<sup>1</sup>, В.Ю. Голофеевский<sup>1</sup>

## Оценка эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при острых тяжелых отравлениях этанолом

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Александровская больница, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены результаты оценки эффективности использования инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия (моликсана) при острых тяжелых отравлениях этанолом. Исследовано 57 случаев госпитализации пациентов (мужчин) с алкогольной комой I и II степени тяжести. Пациенты контрольной группы (27 человек) получали только базовую терапию острых алкогольных отравлений. 30 человек составили основную группу, они дополнительно к базовой терапии получали препарат моликсан в дозе 3 мг/кг внутривенно однократно. Лабораторные проявления метаболического ацидоза, развившегося у пациентов обеих групп, выражались достоверными нарушениями рН до  $7,24 \pm 0,02$ ; и буферной емкости крови до  $6,2 \pm 0,15$  ммоль/л крови. К измененным показателям метаболического ацидоза присоединялись признаки гипоксии: уменьшение парциального давления кислорода (до  $64,3 \pm 5,18$  мм рт. ст.) и сатурация (насыщенность) гемоглобина кислородом (до  $74,4 \pm 5,6\%$ ) в среднем в 1,6 раза по отношению к норме. Применение моликсана способствовало более раннему (через 3 ч при 10–12 ч в контроле) восстановлению сознания пациентов, отравленных этанолом. Восстановление сознания происходило на фоне снижения выраженности метаболического ацидоза и гипоксии: рН крови у пациентов основной группы повысился до  $7,39 \pm 0,04$ ; парциальное давление кислорода составило  $86,7 \pm 3,5$  мм рт. ст., а сатурация гемоглобина кислородом достигла  $96,2 \pm 3,3\%$ . В целом, моликсан является эффективным средством быстрого восстановления сознания у пациентов, находящихся в алкогольной коме. Дополнительное включение моликсана в схему лечения острых тяжелых интоксикаций этанолом сопровождается более быстрой нормализацией параметров кислотно-основного состояния и газового состава крови по сравнению с пациентами, получающими только базовую терапию.

**Ключевые слова:** острое отравление, этанол, алкогольная кома, гипоксия, газы крови, метаболический ацидоз, кислотно-основное состояние, моликсан, сатурация гемоглобина кислородом, парциальное давление кислорода.

**Введение.** Согласно данным статистических исследований средний уровень потребления этанола взрослыми гражданами России составляет 14–18 л в год в расчете на 1 человека. В структуре острых интоксикаций важное место занимают тяжелые и крайне тяжелые отравления этанолом, которые являются одной из значимых причин повышения смертности населения России трудоспособного возраста [12].

В современной терапии неотложных состояний, связанных с употреблением алкоголя, широко используются средства с нейрометаболической активностью – гамма-аминомаслянокислотоергические, серотонинергические, дофаминергические, холинергические модуляторы и модификаторы метаболизма спиртов [1, 9]. Однако широкий спектр используемых лекарственных средств не позволяет в полной мере решать проблемы эффективного восстановления функций центральной нервной системы (ЦНС), нарушенных вследствие алкогольной интоксикации [8]. В связи с этим поиск новых лекарственных препаратов для лечения острых тяжелых отравлений этанолом

остаётся актуальной проблемой современной токсикологии и фармакологии.

Пациенты поступают в лечебное учреждение для оказания специализированной медицинской помощи в сроки, когда тяжесть их состояния обусловлена токсическим действием этанола, продуктами его биотрансформации – ацетальдегида и его аддуктов, определяющих нарушение микроциркуляции и проницаемости гемато-энцефалического барьера, развитие гипоксемии и гипоксии [6, 19]. Это приводит к негативной трансформации гуморально-клеточных, матрикс-клеточных, межклеточных взаимодействий в головном мозге (ГМ), энергетического и других видов обмена в нервных клетках. Степень дисрегуляторных и метаболических расстройств определяют выраженность нарушения функций ЦНС и тяжесть состояния больного. В этой связи в клинической практике предпочтительными являются средства терапии, оказывающие действие на медиаторные системы ГМ [9, 20], и препараты, корригирующие энергетический обмен клеток с целью предупреждения расстройств ЦНС.

Несмотря на несомненные успехи терапии тяжелой алкогольной интоксикации, остается нерешенной задача максимально быстрого восстановления сознания у пациентов с алкогольной комой, актуальная для врача догоспитального этапа и приемного отделения стационара. Ее решение позволит проводить не только качественное лечение, но и обследование коморбидного больного, для которого алкогольная интоксикация может быть лишь фоновой патологией.

Концептом исследования послужила рабочая гипотеза о том, что тяжелая интоксикация этанолом (алкогольная кома), трансформируя метаболизм, предопределяет восстановительный стресс вследствие избытка недоокисленных продуктов, действие которых прямо или опосредованно приводит к нарушению дисульфидных сшивок в структуре различных типов рецепторов (адренергических, холинергических и др.). Функционально активная конформация вышеперечисленных рецепторов контролируется наличием -S-S- связей и необходима для нормального функционирования клеток различных органов и систем, включая ЦНС [16, 17].

Нарушения в системе гуморального контроля клеточных функций, определяемые десенситизацией широкого спектра рецепторов, усугубляют негативные изменения метаболизма клеток ЦНС, вызванные этанолом и продуктами его биотрансформации с последующим развитием патологических сдвигов в системах жизнеобеспечения (дыхание, кровообращение и др.) организма. Изменения биоэнергетики и метаболизма клеток будут усугубляться гипоксемией, нарушением микроциркуляции и сопутствующей ей гипоксией [11, 20]. В этой связи использование лекарственных средств, одновременно способных нормализовать регулируемость клеточных функций и метаболизм, может обеспечить новое качество терапии тяжелой алкогольной интоксикации. Одним из возможных кандидатов таких лекарственных средств является инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия (моликсан).

**Цель работы.** Исследовать эффективность применения органической соли дисульфида глутатиона и инозина для терапии острых тяжелых отравлений этанолом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 57 пациентов (мужчин) с алкогольной комой I и II степени тяжести: из них 27 пациентов составили контрольную группу, 30 – основную. Все больные доставлены в отделение экстренной медицинской помощи (ОЭМП) Александровской больницы бригадами скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга. Время экспозиции алкоголя составило в среднем около 5±0,5 ч.

Критерии включения пациентов в исследование:

- алкогольная кома неосложненная I и II степени тяжести;
- возраст больного от 25 до 70 лет;

– подписанное информированное согласие родственниками больного.

Из наблюдения исключались лица с личностным распадом при хроническом алкоголизме, с грубыми формами социальной дезадаптации, с эндогенными психическими заболеваниями и хроническими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Клинические и химико-токсикологические характеристики пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Клинические и химико-токсикологические характеристики обследуемых пациентов при поступлении в стационар**

Показатель	Группа	
	контрольная	основная
Число больных, абс.	27	30
Возраст, лет	44±1,0	43±1,5
Этанол в крови, ммоль/л	4.1±0,6	3,8±0,3
Глюкоза крови, ммоль/л	3,2±0,2	3,4±0,2
Лактат венозной крови, ммоль/л	3,3±0,4	3,4±0,3
Сознание при поступлении по шкале PBSS, балл	29±2	28±2
Кома I ст., абс. (%)	18 (70)	18 (60)
Кома II ст., абс. (%)	9 (30)	12 (40)

Лабораторные исследования, помимо общепринятых скрининговых биохимических проб и клинического анализа крови, включали определение газов крови, показателей кислотно-основного состояния (КОС) и лактата на аппарате «ABL-800» фирмы «Radiometr», (Дания). Химико-токсикологическую верификацию этанола проводили хроматографически с помощью газожидкостного хроматографа «Agilent 7890» (Соединенные Штаты Америки). Забор венозной и капиллярной крови выполняли при поступлении больных и через 3 ч после начала лечения. При поступлении в стационар концентрация этанола в крови составляла у больных контрольной группы 4,0±0,6 ммоль/л (у некоторых пациентов достигала величин 5,1–5,6 ммоль/л), у пациентов основной группы – 3,8±0,3 ммоль/л (максимально до 4,8–5,5 ммоль/л).

Тяжесть алкогольной комы при поступлении и в динамике оценивали в баллах по шкале Pittsburg Brain Stem Score (PBSS) [2], которая представляется более информативной по сравнению со шкалой ком Глазго, так как позволяет дополнительно оценивать и судорожную активность (что важно для характеристики острой интоксикации). Так, для комы I характерно развитие нарушений неврологической симптоматики, оцениваемых в 27–34 балла, для комы II – в 20–26 баллов, а для комы III характерны изменения в 14–19 баллов.

При поступлении в стационар 60–70% больных находились в состоянии комы I (28,5±0,14 баллов); 30–40% пациентов в состоянии комы II (25,1±0,3 балла). Пациенты контрольной группы получали в стаци-

онаре только базовую терапию, регламентированную стандартом лечения острых алкогольных отравлений (глюкозо-солевые полиионные растворы, витамины – тиамин, пиридоксин, аскорбиновую кислоту в дозах 200, 100 и 500 мг соответственно) [1, 9].

Больные основной группы дополнительно к базовой терапии получали моликсан в дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно однократно. Моликсан представляет собой органическую соль дисульфида глутатиона и инозина, естественных метаболитов – аутокоидов, активность которых сопряжена с мобилизацией внеклеточных и клеточных механизмов сохранения жизнеспособности и функциональной активности клеток различных органов, обеспечивая восстановление физиологических функций при воздействии повреждающих факторов. В частности, моликсан благодаря наличию в структуре глицил-цистеинил-глутамата династрия прямо или опосредованно обеспечивает формирование функционально активной конформации широкого спектра поверхностно-клеточных рецепторов [4, 16], инозин оказывает нормализующее влияние на клеточный метаболизм, включая биоэнергетику [15].

Результаты исследования обработаны статистически для непараметрических исследований с использованием U-критерия (Уилкоксона – Манна – Уитни) для двух групп наблюдений, при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Показано, что уже через 3 ч после введения моликсана отмечались существенные различия в состоянии сознания у пациентов основной и контрольной групп. Продолжительность комы до полного восстановления сознания у пациентов основной группы, получавших моликсан, составила в среднем 3–3,5 ч, в то время как больные контрольной группы приходили в сознание лишь через 11–12 ч.

Так, у пациентов основной группы состояние сознания по шкале PBSS через 3 ч оценивалось в 34,8±0,4 балла, то есть наступало полное восстановление сознания, в то время как у больных контрольной группы исследуемый показатель был равен 32±0,5 балла (табл. 2).

После восстановления сознания у большинства пациентов контрольной группы (через 11 ч после начала

лечения) длительное время сохранялась симптоматика тяжелого постинтоксикационного алкогольного состояния в виде психомоторного возбуждения, кардиалгии, нарушения сердечного ритма, тремора конечностей, нарушения координации движения (табл. 3).

Таблица 3

**Развитие постинтоксикационной симптоматики, абс. (%)**

Показатель	Группа	
	контрольная, n=27 (%)	основная, n=30 (%)
Психомоторное возбуждение	7 (26)	0
Кардиалгии	6 (22)	2 (7)
Нарушение сердечного ритма	4 (15)	2 (7)
Нарушение координации движения, тремор	6 (22)	3 (11)

Несколько иная картина была выявлена у пациентов основной группы. Так, применение моликсана способствовало не только более раннему купированию алкогольной комы, но и практически более легкому течению постинтоксикационного алкогольного синдрома. У больных основной группы указанные симптомы наблюдались в 2 раза реже, чем в контрольной. Высокая пробуждающая эффективность моликсана способствовала значительному сокращению (в среднем в 5 раз по сравнению с контрольной группой) сроков пребывания пациентов основной группы в стационаре (3,1±0,4 и 15,6±6,5 ч соответственно).

Несмотря на то, что скорость восстановления сознания больных в основной группе в 3 раза превышала данный показатель контрольной группы (см. табл. 1), скорость редукции этанола и лактата, а также динамика концентрации глюкозы в крови в группах не различалась (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что восстанавливающее сознание действие моликсана не связано с элиминацией этанола из организма больных, однако не исключена возможность

Таблица 2

**Изменение сознания у пациентов, отравленных этанолом, балл**

Состояние сознания	Группа	
	контрольная, n=27 (%)	основная, n=30 (%)
При поступлении по шкале PBSS	28±2 Кома I – 19 (70) Кома II – 8 (30)	29±2 Кома I – 18 (60) Кома II – 12 (40)
Через 3 ч по шкале PBSS	32,2±0,5 Сознание не восстановлено	34,8±0,4 Сознание восстановлено у 95% пациентов, у 5% – спор
Полное восстановление сознания, ч	11,4±1,2	3,5±0,3

Таблица 4

**Влияние моликсана на скорость редукции этанола и лактата в крови пациентов с алкогольной комой**

Показатель	Срок исследования	Группа	
		контрольная	основная
Глюкоза, ммоль/л (норма: 3,3–5,5)	При поступлении	3,2±0,16	3,4±0,15
	Через 3 ч после начала лечения	3,18±0,1	4,59±0,19
Лактат, ммоль/л (норма: 0,4–1,4)	При поступлении	3,3±0,14	3,43±0,29
	Через 3 ч после начала лечения	2,9±0,14	2,68±0,12
Этанол, ммоль/л	При поступлении	4,1±0,38	3,8±0,3
	Через 3 ч после начала лечения	3,9±0,4	4±0,45

Таблица 5

## Влияние моликсана на показатели КОС и газовый состав крови при острых отравлениях этанолом

Показатель	До лечения		Через 3 ч после начала лечения	
	группа			
	контрольная	основная	контрольная	основная
pH	7,26±0,03	7,24±0,02	7,30±0,02	7,39±0,04*
BE ммоль/л	-5,8±0,11	-6,2±0,15	-3,6±0,13*	-2,2±0,08
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	64,3±5,1	63,4±5,3	71,7±6,1	89,4±7,1**
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	51,0±4,8	49,3±5,5	46,4±3,8	43,1±4,9
SO <sub>2</sub> , %	74,4±5,6	76,6±5,2	86,7±3,5	96,2±3,3**

**Примечание:** BE – буферная емкость крови; pO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода; pCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа крови; SO<sub>2</sub> – сатурация (насыщенность) O<sub>2</sub> – % гемоглобина, связанного с кислородом; \* – внутригрупповые отличия; \*\* – отличия по сравнению с контрольной группой, p<0,05.

минимизации уровня промежуточных токсичных продуктов окисления этанола. Моликсан способствует индуцированию экспрессии ферментов первой и второй фаз детоксикации ксенобиотиков [4]. Механизмы детоксикации требуют адекватного обеспечения клеток кислородом и эффективного удаления продуктов обмена, что может быть оценено по значениям показателей газового состава крови и параметрам кислотно-основного состояния (КОС), таблица 5.

Установлено, что значения pH и pCO<sub>2</sub> у пациентов обеих групп изменены в разной степени: через 3 ч после начала лечения пациентов с алкогольной комой на фоне роста величины показателя pH крови с 7,26±0,03 до 7,30±0,02 и с 7,24±0,02 до 7,39±0,04 наблюдалось лишь незначительное снижение pCO<sub>2</sub> капиллярной крови (с 51,0±4,8 до 46,4±3,8 и с 49,3±5,5 до 43,1±4,9 мм рт. ст.). Ацидотический сдвиг и гиперкапния у пациентов обеих групп указывают на наличие респираторных нарушений. Однако расчет величины метаболической компенсации при респираторном ацидозе по формуле  $pH=7,4-[0,008(pCO_2-40)]$  [7] показывает ожидаемое значение pH 7,32–7,33 для контрольной и основной групп, что не соответствует фактическому результату pH и указывает на наличие метаболического ацидоза, который может быть первичен и обусловлен избытком промежуточных продуктов обмена. Помимо гиперкапнии, у пациентов обеих групп определяется гипоксемия, которая сочетается с умеренным повышением уровня лактата.

При наличии спонтанного дыхания, что имело место у поступивших пациентов, сочетание гипоксемии и гиперкапнии может быть связано с нарушением вентилиционно-перфузионного соотношения в легких. Доказательством этого может быть недостаточное насыщение гемоглобина кислородом и его сниженное содержание в крови пациентов обеих групп на момент поступления: SO<sub>2</sub>, около 85%, а pO<sub>2</sub> в среднем 64 мм рт. ст.

Проведение базовой терапии в меньшей степени, чем сочетание базовой терапии с моликсаном, сопровождалось нормализацией параметров КОС и газового состава крови. У пациентов контрольной группы

через 3 ч произошла частичная компенсация нарушенный КОС, в то время как в основной группе отмечена полная компенсация, выразившаяся нормализацией величины pH. Нормализация насыщения крови кислородом (SO<sub>2</sub>, более 95 %) и парциального давления кислорода в капиллярной крови (pO<sub>2</sub> в среднем около 89 мм рт. ст.) у больных основной группы указывает на восстановление вентилиционно-перфузионных отношений в легких. В контрольной группе изменения в газовом составе крови менее выражены, чем в основной группе. В частности, у пациентов контрольной группы имела место гиперкапния, и практически у всех присутствовала гипоксемия.

Терапевтическое действие моликсана при тяжелой алкогольной интоксикации может быть объяснено его фармакологической активностью. Восстановление сознания пациента отражает нормализацию метаболической активности клеток головного мозга, их физиологических функций. Фармакологическая активность моликсана определяется наличием в его составе двух комплементарных компонентов: инозина и дисульфида глутатиона. Благодаря инозину моликсан улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, восстанавливает активность аэробных процессов в клетке, способствует более полному извлечению кислорода артериальной крови, улучшает энергетическое обеспечение клеток, повышает стабильность мембран клеток ишемизированной зоны [18]. Инозин, подобно аденозину, воздействует на клеточные функции через аденозиновые рецепторы. Из четырех подтипов аденозиновых рецепторов A1, A2A, A2B и A3 инозин с высоким сродством связывается с рецепторами A1, A2A и A3 подтипов [21]. Помимо аденозиновых рецепторов, инозин является частичным агонистом бензодиазепиновых рецепторов, оказывая противосудорожное действие [5].

Дисульфид глутатиона, входящий в структуру моликсана, способен как ресенсибилизировать, так и трансактивировать широкий спектр различных типов рецепторов [4], а также усиливать экспрессию ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков [10].

Согласно данным С.С. Костюченко [7], в легких пациентов при алкогольной коме развивается нарушение соотношения вентиляции и перфузии. Физиологическим механизмом, поддерживающим оптимальное соотношение вентиляции и перфузии, является действие катехоламинов на резистивные сосуды легких, что обеспечивает равномерность распределения крови в капиллярном русле, препятствует образованию несоответствия перфузии и вентиляции. При алкогольной коме имеет место повышенный уровень катехоламинов [14]. Отсутствие их действия на резистивные сосуды легких может быть объяснено десенситизацией адренорецепторов за счет разрушения дисульфидных сшивок в структуре рецептора. Негативные изменения подобного плана устраняются дисульфидом глутатиона. Восстановление микроциркуляции и реологических свойств крови (эффект инозина) в сочетании с равномерностью перфузии, улучшением вентиляции, опосредованное адреналином (фармакологическое действие дисульфида глутатиона), определяют нормализацию соотношения вентиляции и перфузии, полноту газообмена в легких, устранение гиперкапнии и гипоксемии [7].

Устранение гипоксемии способствует полноценному окислению промежуточных продуктов обмена гепатоцитами, включая лактат, что в свою очередь увеличивает продукцию углекислого газа и его включение в процесс пополнения количества бикарбоната крови с участием гемоглобиновой буферной системы. Наблюдаемые в основной и контрольной группах примерно одинаковые уровни лактата ( $2,68 \pm 0,12$  и  $2,9 \pm 0,14$  ммоль/л соответственно) через 3–3,5 ч после начала лечения обусловлены разными причинами. В основной группе уровень лактата ( $2,68 \pm 0,12$  ммоль/л) крови поддерживается благодаря более активному его притоку из клеток головного мозга и печени после восстановления микроциркуляции под действием препарата моликсан. В контрольной группе уровень лактата ( $2,9 \pm 0,14$  ммоль/л) практически такой же, как у пациентов основной группы, обусловлен, по-видимому, более медленной его утилизацией в сравнении с основной группой.

Инозин и дисульфид глутатиона, входящие в моликсан хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер в связи с высокой ингибирующей активностью дисульфида глутатиона по отношению к Р-гликопротеину [3], что способствует быстрому накоплению инозина в нейронах головного мозга. Инозин способствует выраженному нейропротекторному действию моликсана за счет оптимизации реологических свойств крови и микроциркуляции, что восстанавливает приток кислорода к клеткам и удаление продуктов обмена. Способность инозина повышать активность процессов аэробного обмена [15] значима для восстановления физиологических функций клеток нервной системы, а значит, и сознания пациента.

## Выводы

1. Моликсан является эффективным средством быстрого восстановления сознания у пациентов, находящихся в алкогольной коме.
2. Дополнительное включение моликсана в схему лечения острых тяжелых интоксикаций этанолом сопровождается более быстрой нормализацией параметров КОС и газового состава крови по сравнению с пациентами, получающими только базовую терапию.

## Литература

1. Афанасьев, В.В. Руководство по неотложной токсикологии / В.В. Афанасьев. – Краснодар: Просвещение-Юг, – 2012. – 575 с.
2. Александрович, Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. – СПб.: Сотис, 2007. – 140 с.
3. Богуш, Т.А. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp / Т.А. Богуш [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55. – С. 5–6.
4. Бурова, Е.Б. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом глутоксим в клетках A431 / Е.Б. Бурова [и др.] // Доклады Академии наук. – 2005. – Т. 404, № 1. – С. 1–3.
5. Елисеев, В.В. Роль аденозина в регуляции физиологических функций организма / В.В. Елисеев, Г.М. Полтавченко. – СПб.: Наука, 1991. – 120 с.
6. Кашуро, В.А. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс / В.А. Кашуро [и др.] // Казанский мед. журн. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 695–699.
7. Костюченко, С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии: изд. 2-е / С.С. Костюченко. – Минск. – 2009. – 268 с.
8. Ливанов, Г.А. Фармакологическая коррекция токсикогипоксической энцефалопатии у больных с тяжелыми формами острых отравлений ядами нейротропного действия / Г.А. Ливанов [и др.] // Токс. вестн. – 2007. – № 2. – С. 24–29.
9. Лужников, Е.А. Федеральные клинические рекомендации по лечению отравлений этанолом / Е.А. Лужников [и др.]. – М., 2013. – 50 с.
10. Минаева, Л.В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Минаева. – СПб.: ВМА, 2007. – 20 с.
11. Носов, А.В. Коррекция нарушений потребления кислорода при тяжелых отравлениях нейротропными ядами / А.В. Носов, В.А. Башарин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2008. № 3, прилож. 1. С. 14–17.
12. Попова, А.Ю. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: государственный доклад / А.Ю. Попова. – М.: Роспотребнадзор. – 2015. – 206 с.
13. Хеннеси, А.А.М. Анализ газов артериальной крови понятным языком / А.А.М. Хеннеси, А.Д. Джапп // Практ. мед. – 2009. – 140 с.
14. Boyd, K.N. Ethanol induction of steroidogenesis in rat adrenal and brain is dependent upon pituitary ACTH release and de novo adrenal StAR synthesis / K.N. Boyd [et al.] // J. Neurochem. – 2009. – Vol. 112, № 3. – P. 784–796.
15. Hasko, G. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine / G. Hasko, M.V. Sitkovsky, C. Szabo // Pharmacological Sciences. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 152–157.
16. Filomeni, G. Cell signalling and the glutathione redox system / G. Filomeni, G. Rotilio, M.R. Ciriolo // Biochem. Pharmacol. – 2002. – Vol. 64. – P. 1057–1064.

17. Jordan, P.A. Extracellular Disulfide Exchange and the Regulation of cellular Function / P.A. Jordan, J.M. Gibbins // Antioxidants & Redox signaling. – 2006. – Vol. 8, № 3&4. – P.312 – 324.
18. M dis, K. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects in an in vitro model of liver ischemia-reperfusion injury / K. M dis [et al.] // Int J. Mol. Med. – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 437–446.
19. Nakamura, K. Acetaldehyde adducts in the brain of alcoholics / K. Nakamura [et al.] // Arch. Toxicol. – 2003. – Vol. 77. – P. 591–597.
20. Tabakoff, D. An opinion regarding the INEBRIA position statement on the alcohol industry and the thoughts of others on this issue / D. Tabakoff // Journal of studies on alcohol and drugs. – 2016. – Vol. 77, № 4. – P. 544–545.
21. Welihinda, A.A. The adenosine metabolite inosine is a functional agonist of the adenosine A2A receptor with a unique signaling bias / A.A. Welihinda [et al.] // Cell Signal. – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 552–560.

A.E. Antushevich, D.V. Buzanov, V.G. Antonov, V.V. Afanasiev, V.N. Tsygan, V.A. Basharin, V.Yu. Golofeevsky

### **Evaluation of effectiveness of inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium in acute severe poisoning with ethanol**

**Abstract.** The results of the evaluation of the effectiveness of using inosine glycyl-cysteine-glutamate disodium (Molixan) in acute severe poisoning with ethanol are presented 57 cases of hospitalized patients (males) with I or II stage of alcoholic coma were investigated. Patients in the control group of 27 people received only the basic therapy of acute alcohol poisoning. 30 people from the main group in addition to basic therapy received moliksan drug at a dose of 3 mg/kg intravenously. Laboratory indicators of metabolic acidosis, which developed in patients of both groups, included by significant blood disorders of pH up to  $7,24 \pm 0,02$  and buffer capacity of blood to  $6,2 \pm 0,15$  mmol/l. The signs of hypoxia affiliated to metabolic acidosis: a decrease of partial pressure of oxygen (up to  $64,3 \pm 5,18$  mm Hg) and hemoglobin oxygen saturation (up to  $74,4 \pm 5,6\%$ ), which were on average 1,6 times lower than normal values. The use of molixan promoted an earlier (3 hours instead of 10–12 h in the control) recovery of consciousness in patients poisoned with alcohol. Recovery of consciousness occurred on the background of a decrease in the severity of metabolic acidosis and hypoxia: blood pH in patients of the main group increased to  $7,39 \pm 0,04$ ; partial pressure of oxygen was  $86,7 \pm 3,5$  mm Hg. The oxygen saturation reached  $96,2 \pm 3,3\%$ . In general, moliksan is effective in rapid recovery of consciousness in patients in alcoholic coma. Additional inclusion of molixan in the treatment of acute severe intoxication with ethanol is accompanied by faster normalization of the parameters of the acid-base state and the blood gas composition compared to patients receiving only basic therapy.

**Key words:** acute intoxication, ethanol, alcoholic coma, wake-up effect, hypoxia, metabolic acidosis, acid-base status, molixan, hemoglobin oxygen saturation, pressure of oxygen.

**Главный редактор****член-корр. РАН****д.м.н. профессор А.Н. Бельских****Редакционная коллегия**

д.м.н. профессор **Котив Б.Н.** (*зам. главного редактора*)  
д.м.н. профессор **Цыган В.Н.** (*зам. главного редактора*)  
д.м.н. профессор **Апчел В.Я.** (*ответственный секретарь*)

д.м.н. профессор **Алексанин С.С.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Беляев А.М.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Будко А.А.** (*Санкт-Петербург*)  
д.фарм.н. доцент **Бунин С.А.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Гайворонский И.В.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Гайдар Б.В.**  
(*Санкт-Петербург*)  
к.м.н. доцент **Ивченко Е.В.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Лобзин Ю.В.**  
(*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Майстренко Н.А.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. **Мироненко А.Н.** (*Санкт-Петербург*)  
д.фарм.н. профессор **Мирошниченко Ю.В.**  
(*Санкт-Петербург*)  
член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Одинак М.М.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Парфенов В.Е.** (*Санкт-Петербург*)  
к.м.н. **Рыжман Н.Н.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Самохвалов И.М.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Софронов Г.А.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Халимов Ю.Ш.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Хубулава Г.Г.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Хурцилава О.Г.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Чепур С.В.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Черешнев В.А.**  
(*Екатеринбург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Шевченко Ю.Л.**  
(*Москва*)  
д.м.н. профессор **Шелепов А.М.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Шустов С.Б.** (*Санкт-Петербург*)  
член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Щербук Ю.А.**  
(*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Ушаков И.Б.** (*Москва*)  
член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Фисун А.Я.**  
(*Москва*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Янов Ю.К.**  
(*Санкт-Петербург*)

**Editor-in-Chief****corresponding member of the Russian Academy  
of Sciences M.D. professor A.N. Belskykh****Editorial board**

M.D. professor **Kotiv B.N.** (*deputy editor*)  
M.D. professor **Tsygan V.N.** (*deputy editor*)  
M.D. professor **Apchel V.Ya.** (*executive secretary*)

M.D. professor **Alexanin S.S.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Belyaev A.M.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Budko A.A.** (*Saint-Petersburg*)  
D.Ph.S. docent **Bunin S.A.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Gaivoronskiy I.V.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Gaidar B.V.** (*Saint-Petersburg*)  
C.M.S. docent **Ivchenko E.V.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Lobzin Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Maistrenko N.A.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. **Mironenko A.N.** (*Saint-Petersburg*)  
D.Ph.S. professor **Miroshnichenko Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Odinak M.M.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Parfienov V.E.** (*Saint-Petersburg*)  
C.M.S. **Ryzhman N.N.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Samokhvalov I.M.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Sofronov G.A.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Khalimov Yu. Sh.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Khubulava G.G.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Khurtsilava O.G.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Chepur S.V.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Chereshnev V.A.** (*Ekaterinburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Shevchenko Yu.L.** (*Moscow*)  
M.D. professor **Shelepov A.M.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Shustov S.B.** (*Saint-Petersburg*)  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Scherbuk Yu.A.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Ushakov I.B.** (*Moscow*)  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Fisun A.Ya.** (*Moscow*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Yanov Yu.K.** (*Saint-Petersburg*)

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов,  
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций  
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)