

трезвом виде и составила 4,0 [3,0-4,5] и 10 [4,75-14,5] баллов соответственно. При анализе сочетанных повреждений в ДТП выявлено, что травма, полученная в состоянии алкогольного опьянения, значимо более тяжелая ( $p=0,049$ ), чем полученная в трезвом виде; при этом тяжесть состояния травмированных составила 13 [9-21] баллов.

Таким образом, в ходе нашего исследования установлено, что:

– в состоянии алкогольного опьянения регистрируется от 20 до 25% всех повреждений, полученных в ДТП на исследуемой территории;

– по половозрастной характеристике пострадавших в ДТП в трезвом состоянии и в состоянии алкогольного опьянения выявлено значимое ( $p<0,001$ ) преобладание мужчин над женщинами. Травмированные в состоянии алкогольного опьянения были моложе трезвых пострадавших ( $p=0,035$ );

– практически половина всех пострадавших мотоциклистов (45,9%) находилась в состоянии алкогольного опьянения;

– среднее значение тяжести состояния у пострадавших в состоянии алкогольного опьянения оказалось значимо выше ( $p=0,037$ ) и составило 5,0 [4,0-12,75] балла.

– сочетанная травма, полученная в состоянии алкогольного опьянения, более тяжелая ( $p=0,049$ ), чем полученная в трезвом виде; при этом тяжесть состояния травмированных составила 13 [9-21] баллов по шкале тяжести ISS.

Подводя итог, следует отметить, что необходимы постоянный контроль негативных последствий употребления алкоголя у участников дорожного движения и пропаганда на государственном уровне нулевого уровня алкоголя у водителей автотранспортных средств.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Баранов Александр Васильевич** – к.м.н., врач травматолог-ортопед, зав. отделением медицины катастроф Территориального центра медицины катастроф ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163000, г. Архангельск, ул. Ломоносова, 293. E-mail: Baranov.shyrik@mail.ru

**Петчин Игорь Васильевич** – главный врач ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница». Адрес: 163000г. Архангельск, ул. Ломоносова, 293. E-mail: Aokb.ru.

**Барачевский Юрий Евлампиевич** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163061 г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: Barje@atknnet.ru.

**Ключевский Вячеслав Васильевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военной хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: Kumzerov@yandex.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Алкогольная травма тазового кольца в дорожно-транспортных происшествиях / Ю.Е. Барачевский [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 59, № 4.1. – С. 157-161.
2. Баранов, А.В. Организация медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях на догоспитальном этапе медицинской эвакуации / А.В. Баранов, В.В. Ключевский, Ю.Е. Барачевский // Политравма. – 2016. – № 1. – С. 12-17.
3. Потребление алкоголя накануне смерти и смертность от травм, отравлений и других последствий действия внешних причин / Э.А. Мордовский [и др.] // Экология человека. – 2014. – № 9. – С. 24-29.
4. Соловьев, А.Г. Количественная оценка совокупного ущерба от злоупотребления алкоголем на популяционном уровне / А.Г. Соловьев, Э.А. Мордовский, А.Л. Санников // Наркология. – 2016. – № 1. – С. 16-32.
5. Указ Президента Российской Федерации от 02.05.2014 г. № 296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации».
6. Global status report on alcohol and health 2014. World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Abuse, Geneva, 2014, 86 p.
7. Health statistics. Atlas on mortality in the European Union 2009. Eurostat. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2009.
8. Peden M., Scurfield R., Mohan D., Hyder A., Jaravan E., Mathers C. World report on road traffic injury prevention / Peden M. [et al.] // Geneva. – World Health Organization. – 2004. – 116-118 p.

УДК 616-092.9

© Коллектив авторов, 2017

### **А.Е. Ряховский, Д.А. Еникеев, Д.Э. Байков, К.В. Фаткуллин** **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЕЙ** **АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ У КРЫС**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

В настоящее время существует большое количество публикаций, описывающих экспериментальные исследования патологических изменений в организме лабораторных животных под действием алкогольной интоксикации, обычно тяжелой степени вплоть до комы. При этом отравления средней и легкой степени изучены недостаточно. Целью работы явилось экспериментальное моделирование алкогольной интоксикации различной степени тяжести на лабораторных крысах. Для отравления различной степени тяжести была выделена контрольная группа крыс и три опытные, которым вводили опреде-

ленное количество алкоголя. Состояние всех животных оценивалось по балльной системе оценки интоксикации в тесте «открытое поле», а также определялось количество алкоголя в крови методом газовой хроматографии. На основании полученных данных удалось выделить легкую, среднюю и тяжелую степени интоксикации алкоголем у лабораторных крыс.

**Ключевые слова:** алкогольное опьянение, крысы, открытое поле.

## A.E. Ryakhovskiy, D.A. Enikeev, D.E. Baikov, K.V. Fatkullin EXPERIMENTAL MODELING OF VARIOUS DEGREE OF ALCOHOL INTOXICATION IN RATS

Currently, there is a large number of publications describing the experimental study of pathological changes in the body of laboratory animals under the influence of alcohol intoxication usually of severe state up to coma. Herewith, there are not many studies describing medium and mild intoxication. The aim of the study was experimental modeling of alcohol intoxication of varying severity on laboratory rats. To perform intoxication of various severity the control group three test groups of rats were formed. The status of all the animals was evaluated by a score system to assess intoxication using open field test. Gas chromatography was applied to determine the amount of alcohol in blood. Based on these data we managed to allocate mild, moderate and severe alcohol intoxication in laboratory rats.

**Key words:** alcohol intoxication, rats, open field.

Этиловый алкоголь (винный спирт, этанол) образуется в процессе брожения сахара под влиянием дрожжевых грибков. Одновременно образуются побочные продукты – гомологи с большим молекулярным весом, глицерин, янтарная кислота, сивушные масла. Алкоголь может вызывать как местное, так и системное патологическое действие на организм. К наиболее уязвимым к интоксикации этанолом органам относятся головной мозг, печень, почки, легкие [1]. Чрезмерное употребление алкоголя приводит к повреждению тканей мозга и когнитивной дисфункции, вызывает окислительный стресс в результате модуляции экспрессии металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [11,12].

Многие патогенетические звенья алкогольной интоксикации были установлены в эксперименте на животных, в основном на крысах и мышах. В доступной литературе существует достаточное количество экспериментальных исследований на лабораторных животных, описывающих патологическое воздействие этанола на различные органы и системы. Большинство исследователей применяли острую интоксикацию, которая достигалась единовременным введением высоких доз алкоголя с выраженными внешними проявлениями отравления: комой и смертью части подопытных животных [4,6]. При этом исследований с моделированием опьянения легкой и средней степеней тяжести на лабораторных животных в доступной литературе нами не обнаружено. На практике же случаи опьянения легкой и средней тяжести встречаются гораздо чаще, чем коматозные состояния и летальные отравления этанолом.

Цель исследования – при помощи системы оценки неврологического статуса крыс, теста «открытое поле» и лабораторного исследования крови определить степени тяжести алкогольной интоксикации у крыс.

### Материал и методы

Эксперименты выполнены на 40 беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г, в возрасте 8-10 месяцев. Все животные содержались на стандартной диете вивария при естественном освещении. За сутки до эксперимента животные не получали пищи, доступ к воде не ограничивался. Перед экспериментом всех животных в случайном порядке разделили на 4 равные группы по 10 особей.

Первая группа животных (контрольная, n=10) получала интрагастрально физиологический раствор в количестве 20 мл/кг. Животным второй группы вводили 40% этанол из расчета 10 мл/кг, третьей группе – 20 мл/кг, четвертой группе – 30 мл/кг. Использованные дозировки этанола соответствуют 30%, 60%, 80% LD50, которая составляет 9-12 г чистого спирта на килограмм массы тела [4,5,6]. Через 40 минут все животные были протестированы в тесте «открытое поле» и по балльной системе оценки неврологического статуса [2,5,7]. Затем крысы фиксировались при помощи устройства для бережной фиксации мелких лабораторных животных [8]. После чего проводили забор 0,4 мл крови из хвостовой вены и определяли концентрацию этанола методом газовой хроматографии на аппарате Кристалл 2000M.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных статистических программ Statistica 6.0 for Windows. Использовали параметрические (Стьюдента) и непараметрические (Манна-Уитни) критерии. Отличия считали достоверными при  $p < 0,05$  [10].

### Результаты и обсуждение

Полученные результаты балльной системы оценки неврологического статуса крыс отражены в табл. 1, где приведены суммы баллов каждой группы крыс по исследуемому параметру.

Результаты балльной оценки неврологического статуса крыс при токсическом действии алкоголя

Тесты	Баллы	Сумма баллов в группе по исследуемому параметру			
		I группа	II группа	III группа	IV группа
Рефлекс переворачивания • Нормальный • Слабый • Отсутствует	0 2 4	0	0	2	16
Тестирование равновесия • Нормальное • Слабое • Отсутствует	0 2 4	0	4	12	20
Рефлекс постановки лап на опору • Нормальный • Слабый • Отсутствует	0 2 4	0	2	18	26
Рефлекс сгибания • Нормальный • Слабый • Отсутствует	0 2 4	0	0	6	22
Рефлекс отдергивания хвоста • Нормальный • Слабый • Отсутствует	0 2 4	0	2	6	28
Рефлекс растопыривания пальцев задних лап • Нормальный • Слабый • Отсутствует	0 2 4	0	0	2	8
Рефлекс хватания • Нормальный • Слабый • Отсутствует	0 2 4	0	0	8	30
Сохранение позы • Нормальное • Слабое • Отсутствует	0 2 4	0	0	0	18
Тонус мышц задних конечностей (D + S) • Нормальный • Повышенный • Пониженный • Отсутствует	0 2+2 2+2 4+4	0	0	10	48
Тонус мышц верхних конечностей (D + S) • Нормальный • Повышенный • Пониженный • Отсутствует	0 2+2 2+2 4+4	0	0	10	48
Судороги • Отсутствуют • Клонические • Тонические	0 2 6	0	0	0	0
Поддержание температуры • Удовлет. (35,5 – 37,5°C) • Гипертермия (>37,5°C) • Гипотермия (<35,5°C)	0 2 4	0	0	0	0
Патологические самопроизвольные движения в конечностях • Нет • Да	0 4	0	0	0	4
Реакция на шумовой раздражитель • Нормальная • Снижена • Повышена • Неадекватная • Отсутствует	0 2 2 2 4	0	0	4	14
Реакция на боль • Адекватная • Снижена • Парадоксальная • Отсутствует	0 2 2 4	0	0	4	26
Поведенческие реакции • Нормальные • Гиперактивные • Гипоактивные • Отсутствуют	0 2 2 6	0	8	12	30

продолжение таблицы 1

Груминг		0	0	0	4	20
• Есть		0				
• Нет		2				
Внешний вид		0	0	0	2	6
• Опрятный		0				
• Неопрятный		2				
Отношение к еде		0	0	0	0	18
• Ест		0				
• Не ест		2				
Отношение к воде		0	0	0	0	18
• Пьет		0				
• Не пьет		2				
Роговичный рефлекс (D + S)		0	0	0	0	8
• Нормальный		2+2				
• Слабый		6+6				
• Отсутствует						
Зрачковый рефлекс (D + S)		0	0	0	8	20
• Нормальный		2+2				
• Слабый		6+6				
• Отсутствует						
Экзофтальм		0	0	0	0	0
• Нет		0				
• Есть		2				
Зрение		0	0	0	0	12
• Есть		0				
• Нет		6				
Характер сердцебиения		0	0	8	12	32
• Нормальное		2				
• Учащенное		4				
• Замедленное		6				
• Остановка						
Характер дыхания		0	0	8	16	28
• Нормальное		2				
• Учащенное		4				
• Замедленное или с участием вспомогательной мускулатуры		6				
• Апноэ						
Общее количество баллов			0	32	126	500

Представленные выше данные отражают взаимодействие симпатической и парасимпатической нервной системы, а также общее состояние организма животного.

Состояние животных первой группы соответствует полному благополучию, так как интрагастральное введение физиологического раствора никак не отразилось на их состоянии. Животным второй группы внутрижелудочно вводили 40% этанол из расчета 10 мл/кг, что в целом существенно не отразилось на состоянии крыс, у отдельных особей определялись небольшие отклонения от принятой нормы в виде гиперактивности, учащения дыхания и сердцебиения. Третья группа получала 30 мл/кг 40% этилового спирта, у всех животных наблюдались признаки умеренного алкогольного опьянения: нарушение равновесия, снижение реакции на внешние раздражители, гипоактивность, реже гиперактивность. Согласно данным табл. 1

рефлексы у большинства особей сохранены в полном объеме. Животным четвертой группы вводили 30 мл/кг этанола, у большинства животных проявлялись наиболее выраженные симптомы тяжелой алкогольной интоксикации: отсутствие равновесия, существенное угнетение основных рефлексов вплоть до полного отсутствия, заметное снижение частоты сердечных сокращений, дыхание редкое с участием вспомогательной мускулатуры. У 4-х крыс четвертой группы наблюдалось состояние, близкое к коматозному, одна из них умерла через 3 часа после начала эксперимента.

Для оценки состояния центральной нервной системы, а именно высшей нервной деятельности были изучены исследовательское поведение, реакция крысы на новую для нее обстановку, уровень тревоги и активность животного в целом. Результаты теста «открытое поле» отражены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели теста «открытое поле» исследуемых крыс

Показатели	Суммарное количество фиксируемых поведенческих актов крыс в группах в тесте «открытое поле»			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Вертикальные стойки	22	15	9	0
Пересеченные квадраты	246	289	136	40
Посещенные лунки	74	47	24	6
Акты груминга	6	8	0	0

Большинство крыс контрольной группы в первую минуту эксперимента вели себя осторожно, часто принимали вертикальное положение, затем активно перемещались по доске и часто посещали лунки, при этом передвигались с осторожностью преимущественно вдоль бортика доски, не пересекая центр поля.

Большинство (80%) крыс второй группы вели себя активно с первой минуты эксперимента, много перемещались по всей доске, часто посещали лунки, в том числе и расположенные в центре поля, однако позже теряли к ним интерес, было зафиксировано меньше вертикальных стоек, но больше актов груминга, две крысы пытались покинуть экспериментальную доску. В третьей группе большая часть живот-

ных вела себя инертно, перемещения были незначительные, движения неуклюжие, заметно реже посещали лунки, большую часть времени находились в пределах одного квадрата. В четвертой группе только 3 особи проявляли интерес к лункам, проваливались в них передними лапами, после чего с трудом выбирались. Вертикальных стоек и груминга среди них зафиксировано не было. Остальные 7 крыс проявляли полное безразличие к новой обстановке, оставаясь практически в неподвижном состоянии на протяжении всего теста.

В табл. 3 представлены результаты определения концентрации этанола в крови исследуемых крыс с помощью газохроматографического метода.

Таблица 3

№ крысы	Концентрация этанола в крови у крыс различных групп, ‰			
	Группа			
	I	II	III	IV
1	0,2	0,7	1,5	2,3
2	0,1	0,9	1,6	2,5
3	0,2	0,5	1,4	2,6
4	0,3	1,0	1,7	2,8
5	0,2	0,8	1,4	2,4
6	0,1	0,8	1,5	2,5
7	0,1	0,8	1,5	2,5
8	0,3	0,9	1,6	2,7
9	0,4	1,1	1,7	2,5
10	0,2	0,7	1,5	2,6
Средний показатель концентрации этанола	0,2	0,8	1,5	2,6

У контрольных крыс показатели этанола не превышали 0,2‰ – результат отрицательный. У крыс второй группы количество этанола в крови варьировало от 0,5 до 1,1‰ и в среднем составило 0,8‰. Указанная концентрация сопоставима с легкой степенью алкогольного опьянения у человека, при которой количество этанола в крови составляет от 0,5 до 1,5‰. В третьей группе – от 1,4 до 1,7‰, в среднем – 1,5‰, что является пограничным показателем между легкой и средней степенями алкогольного опьянения у человека, для которого критерием алкогольного опьянения средней степени тяжести является 1,5-2,5‰. У крыс четвертой группы количество этанола в крови варьировало в пределах от 2,3 до 2,8‰, в среднем – 2,5‰, что также является нижней границей тяжелой степени алкогольного опьянения для человека.

Полученные данные показали, что исследуемые крысы более чувствительны к токсическому действию этанола, чем человек, что с нашей точки зрения объясняется видовой вариацией. Нужно учесть, что применяемые дозировки в том числе и LD 50 справедливы только при одномоментном введении, кроме того, используемые в эксперименте

животные не получали пищи за сутки до эксперимента и ранее не имели контакта с этиловым спиртом.

При помощи теста «открытое поле» и балльной системы оценки неврологического статуса мы установили различия между состоянием крыс первой и третьей, первой и четвертой, второй и четвертой групп, четкие различия между второй и третьей, первой и второй группами установить не удалось. Однако по уровню этанола в крови показатели экспериментальных животных четко разделились на 4 группы в соответствии с введенной ранее дозой.

### Вывод

На основании проделанной работы нам удалось достаточно четко выделить три стадии алкогольного опьянения у крыс. Для констатации средней и тяжелой степеней алкогольной интоксикации считаем целесообразным использование системы балльной оценки неврологического статуса крыс, для определения легкой степени интоксикации, на наш взгляд, больше подходит тест «открытое поле». Определение количества этанола в крови является наиболее объективным методом для диагностики алкогольной интоксикации у крыс.

**Сведения об авторах статьи:**

**Ряховский Андрей Евгеньевич** – аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-76-81. E-mail: dr.gyahov@yandex.ru.  
**Еникеев Дамир Ахметович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-76-81. E-mail: enikeev@mail.ru.  
**Байков Денис Энверович** – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)286-15-46. E-mail: d-baikov@mail.ru.  
**Фаткуллин Ким Вилевич** – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)237-55-82. E-mail: kimf@mail.ru.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Балякин, В.А. Токсикология и экспертиза алкогольного опьянения / В.М. Тимербулатов. – М., 1962. – 70 с.
2. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Изд-во Высшая школа, 1991. – 397 с.
3. Динамика концентрации этанола в крови крыс различных возрастных групп/ А.Е. Ряховский [и др.] // Инновации в науке. – 2015. – № 44. – С.139-143.
4. Идрисова, Л.Т. Изменение содержания гликозаминогликанов в мозге и печени крыс при алкогольной коме и при воздействии внутрисосудистого лазерного облучения/ Л.Т. Идрисова, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина// Клиническая медицина и патофизиология. – 1998. – № 1-2. – С. 107-109.
5. Лысенков, С.П. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть / С.П. Лысенков, В.Г. Карпачев, Л.З. Тель // Всесоюзная конференция «Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний». – Новосибирск, 1982. – С. 8-13.
6. Рейнюк, В.Л. Изучение защитного действия синтетических нейропептидов при остром отравлении этанолом / В.Л. Рейнюк, А.А. Ховпачев, В.А. Мясников // Токсикология. – 2015. – Т. 16. – С. 371-382.
7. Hall, C. The relationship between emotionality and ambulatory activity / C. Hall // J. Comp. Psychol. – 1936. – № 22. – P. 345-452.
8. Устройство для бережной фиксации в неподвижном состоянии мелких лабораторных животных, позволяющее производить манипуляции с выбранным участком поверхности тела: Пат. 2521622 РФ: МПК А61D3/00 / М.Р. Еникеев, Д.А. Еникеев, Т.У. Гафаров [и др.]; опубл. 27.07.2014.
9. Маслаков, Д.А. Основы патогенеза алкоголизма, наркоманий и табакокурения/ Д.А. Маслаков, А.В. Лелевичев, Э.И. Троян // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – № 1. – С. 194.
10. Кочетов, А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенков, И.В. Жиров: методические рекомендации для ординаторов, аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М., 2012. – С. 12-14.
11. Yan, T. Acetaldehyde Induces Cytotoxicity of SH-SY5Y Cells via Inhibition of Activation and Induction of Oxidative Stress / T. Yan, Y. Zhao, X. Zhang // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – Nov.
12. Donejko, M. Hyaluronic acid abrogates ethanol-dependent inhibition of collagen biosynthesis in cultured human fibroblasts / M. Donejko, A. Przyłipiak, E. Rysiak. // Drug Design, Development and Therapy. – 2015. – № 9. – P. 6225-6233.