

Разработка показателей качества инфузионного раствора этилового спирта в растворе глюкозы в качестве антидота при отравлении суррогатами алкоголя

М.А. Григорьева, О.Н. Абросимова,
О.Ю. Стрелова, Т.Ю. Ильина, А.Н. Гребенюк

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьева Мария Андреевна – студентка фармацевтического факультета Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПбГХФУ). Тел.: +7 (999) 026-35-14. E-mail: marija.grigoreva@pharminnotech.com. *ORCID 0000-0002-5932-8778*

Ильина Татьяна Юрьевна – доцент кафедры фармацевтической химии СПбГХФУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (911) 726-26-08. E-mail: tatiana.ilyina@pharminnotech.com. *ORCID 0000-0002-6692-1334*

Абросимова Олеся Николаевна – доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов СПбГХФУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (921) 642-65-65. E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com. *ORCID 0000-0002-0274-0139*

Стрелова Ольга Юрьевна – заведующая кафедрой фармацевтической химии СПбГХФУ, кандидат химических наук. Тел.: +7 (921) 912-72-57. E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com. *ORCID 0000-0001-6737-1023*

Гребенюк Александр Николаевич – профессор кафедры фармацевтической химии СПбГХФУ, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (921) 300-80-03. E-mail: grebenyuk_an@mail.ru. *ORCID 0000-0002-9381-194X*

РЕЗЮМЕ

Введение. Отравления алкоголем и его суррогатами постоянно регистрируются во многих странах мира, являясь одной из ведущих причин госпитализации и смертности пациентов с острыми химическими отравлениями. Однако в Реестре лекарственных средств РФ антидота, используемого для лечения отравлений суррогатами алкоголя, в настоящее время не зарегистрировано.

Цель работы: разработка технологии и параметров стандартизации инфузионной формы этанола.

Материал и методы. Использованы субстанция глюкозы (декстрозы), и этиловый спирт, соответствующий требованиям статьи ФС.2.1.0036.15 ГФ РФ XIV изд., для получения воды использовалась система обратного осмоса НПО «Фильтра». Показатели качества раствора определялись с помощью устройства визуального контроля «Светлячок», рН-метра Mettler Toledo Five Easy 20 с универсальным комбинированным электродом LE438 IP67 с термодатчиком, рефрактометра лабораторного ИРФ-45452М и газового хроматографа «Кристаллюкс 4000М» с пламенно-ионизационным детектором, стерилизатора. Стабильность раствора определена в термостате IB-15G (JeioTech, Корея). Для определения эффективности применения полученного раствора при острой интоксикации метиловым спиртом и этиленгликолем были использованы белые беспородные крысы-самцы с массой тела 195–314 г.

Результаты. Разработаны методики качественного и количественного определения этилового спирта и глюкозы в 5% инфузионном растворе этилового спирта в 5% растворе глюкозы с добавлением стабилизатора Вейбеля. Проведена оценка стабильности препарата в условиях ускоренного старения. Установлено, что инфузионный раствор предлагаемого состава стабилен в течение всего периода эксперимента, что соответствует 3 годам хранения при комнатной температуре. Проведена первичная оценка эффективности применения инфузионного раствора этилового спирта предлагаемого состава по показателю выживаемости в экспериментальном остром отравлении суррогатами алкоголя в опытах на лабораторных животных.

Заключение. Разработана технология производства 5% раствора этилового спирта в 5% растворе глюкозы. Предложены параметры стандартизации данной лекарственной формы. Установлен предполагаемый срок годности. Разработанные методики валидированы.

Ключевые слова: суррогаты алкоголя, антидот, стабильность, этиловый спирт, глюкоза, инфузионный раствор.

Для цитирования: Григорьева М.А., Абросимова О.Н., Стрелова О.Ю., Ильина Т.Ю., Гребенюк А.Н. Разработка показателей качества инфузионного раствора этилового спирта в растворе глюкозы в качестве антидота при отравлении суррогатами алкоголя. Фармация, 2021; 70 (1): 18–24. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-01-03>

DEVELOPMENT OF QUALITY INDICATORS FOR AN ETHANOL INFUSION IN A GLUCOSE SOLUTION AS AN ANTIDOTE FOR SURROGATE ALCOHOL POISONINGS

M.A. Grigoryeva, O.N. Abrosimova, O.Yu. Strelova, T.Yu. Ilyina, A.N. Grebenyuk

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Grigoryeva Maria Andreevna – Student of the Pharmaceutical faculty of the St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University (SPbSCPhU). Tel.: +7 (999) 026-35-14. E-mail: marija.grigoreva@pharminnotech.com. *ORCID 0000-0002-5932-8778*

Ilyina Tatyana Yuryevna – Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry SPbSCPhU, PhD. Tel.: +7 (911) 726-26-08. E-mail: tatiana.ilyina@pharminnotech.com. *ORCID 0000-0002-6692-1334*

Abrosimova Olesya Nikolaevna – Associate Professor of the Department of Industrial Technology of Medicines SPbSCPhU, PhD. Tel.: +7 (921) 642-65-65. E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com. *ORCID 0000-0002-0274-0139*

Strelova Olga Yuryevna – Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry SPbSCPhU, PhD. Tel.: +7 (921) 912-72-57. E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com. *ORCID 0000-0001-6737-1023*

Grebenyuk Alexander Nikolaevich – Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry SPbSCPhU, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (921) 300-80-03. E-mail: grebenyuk_an@mail.ru. *ORCID 0000-0002-9381-194X*

SUMMARY

Introduction. Intoxication with alcohol and its surrogates are continuously recorded in many countries of the world, being one of the leading causes of hospitalizations and death in patients with acute chemical poisonings. However, the Register of Medicines of the Russian Federation has not currently registered an antidote used to treat surrogate alcohol poisonings.

Objective: to develop technology and parameters for standardization of ethanol infusions.

Material and methods. Glucose (dextrose) and ethanol that met the requirements of Pharmaceutical Article (PA) 2.1.0036.15 of the 14th edition of the RF SP were utilized; the reverse osmosis system of the research and production association «Filterra» was used to prepare water. The quality indicators of the solution were determined using a «Svetlyachok» (Firefly) visual control device; a Mettler Toledo Five Easy 20 pH meter with a universal integrated LE438 IP67 electrode with temperature sensor, an IRF-454B2M laboratory refractometer and a Crystallux 4000M gas chromatograph with a flame ionization detector, and a sterilizer. The stability of the solution was determined in the IB-15G thermostat (JeioTech, Korea). Outbred albino male rats weighing 195-314 g were used to determine the efficacy of the obtained solution for acute methanol and ethylene glycol poisonings.

Results. Procedures were developed for the qualitative and quantitative determination of ethanol and glucose in a 5% infusion of ethanol in a 5% glucose solution, by adding a Weibel stabilizer. The stability of the agent was evaluated under conditions of accelerated aging. The infusion solution of the proposed composition was found to be stable throughout the duration of the experiment, which corresponds to 3 years of room-temperature storage. The primary evaluation of the efficiency of using the ethanol infusion of the proposed composition was made according to the survival rate after experimental acute surrogate alcohol poisonings in laboratory animal experiments.

Conclusion. A technology was developed to produce a 5% solution of ethanol in a 5% glucose solution. The parameters of standardization of this dosage form were proposed. The estimated expiration date was determined. The developed methods were validated.

Key words: alcohol surrogates, antidote, stability, ethanol, glucose, infusion solution.

For reference: Grigoryeva M.A., Abrosimova O.N., Strelova O.Yu., Ilyina T.Yu., Grebenyuk A.N. Development of quality indicators for an ethanol infusion in a glucose solution as an antidote for surrogate alcohol poisonings. *Farmatsiya*, 2021; 70 (1): 18–24. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-01-03>

Введение

Отравления этиловым спиртом и его суррогатами являются одной из ведущих причин госпитализации и смертности пациентов с острыми химическими отравлениями во многих странах мира, так как фальсифицированный или контрафактный алкоголь часто выступают в роли токсического фактора. В Российской Федерации от отравления этиловым спиртом и его суррогатами смертность составляет около 56% от общего числа отравлений [1–3]. Согласно данным центра разработки национальной алкогольной политики в России ежегодно тысячи людей умирают от случайных отравлений алкоголем (рис. 1). Так, по данным регионального управления Роспотребнад-

зора по Самарской области, в 2016 г. вследствие употребления различных спиртосодержащих жидкостей острые отравления получили 2226 человек (в 2015 г. – 2250), среди которых 224 отравились суррогатами алкоголя (в 2015 г. – 320). В 2015 г. от острых отравлений алкоголем скончались 214 (9,5%) человек, в 2016 г. – 333 (15%). В 2016 г. причиной 1168 (52,5%) отравлений явилось употребление различных жидкостей на основе этилового спирта, 229 из них закончились летальным исходом; в 20 (18 из них – летальных) случаях причиной отравления являлся метиловый спирт, в 2 (оба с летальным исходом) – этиленгликоль, в остальных случаях (77 летальных) – другие, неуточненные спирты и жидкости [2].

Суррогаты алкоголя – химические вещества, которые принимают внутрь вместо этилового спирта, чтобы вызвать состояние опьянения. Суррогаты алкоголя принято делить на истинные и ложные. Истинные суррогаты содержат этиловый спирт; к ним относятся медикаменты (настойки, спиртосодержащие растворы для наружного применения и др.), косметические средства (одеколоры, лосьоны, эликсиры) и т.п. В состав ложных суррогатов этиловый спирт не входит. Ложные суррогаты алкоголя представлены техническими жидкостями, которые содержат метиловый спирт, этиленгликоль, ацетон, дихлорэтан и т.п. Основная часть отравлений суррогатами алкоголя приходится на метиловый спирт. По данным Роспотребнадзора ежегодно регистрируется в России около 1200 острых отравлений метиловым спиртом, из которых более 80% заканчиваются летальными исходами [2].

В комплексной терапии отравлений метиловым спиртом и другими токсифицирующими спиртами (например, этиленгликолем) особое значение имеет антидотная терапия. Основным антидотом при отравлении метиловым спиртом и этиленгликолем является этиловый спирт, который может вводиться пострадавшему перорально (при наличии сознания) или внутривенно капельно в виде раствора 5 или 10% концентрации на 5% растворе глюкозы [3–6]. Несмотря на то, что инфузионные растворы широко представлены на Российском рынке лекарственных средств, среди них нет ни одного зарегистрированного препарата, используемого в качестве антидота для лечения отравлений метиловым спиртом и этиленгликолем. Это связано с тем, что этиловый спирт медицинский 95% разрешен к применению в РФ только в качестве антисептического и дезинфицирующего средства для наружного применения [7].

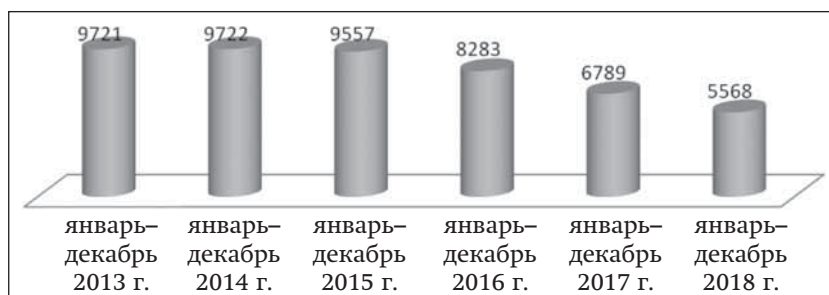


Рис. 1. Статистика смертности в РФ от острых отравлений алкоголем
Fig. 1. Statistics of acute alcohol poisoning mortality in the Russian Federation

Цель работы: разработка параметров стандартизации инфузионного раствора этилового спирта и определение некоторых особенностей его технологии.

Материал и методы

Для проведения исследования были использованы субстанция глюкозы (декстрозы), соответствующая по показателям подлинность, чистота и количественное определение требованиям статьи ФС.2.1.0091.18 ГФ РФ XIV изд. и этиловый спирт, соответствующий требованиям статьи ФС.2.1.0036.15 ГФ РФ XIV изд. [8].

Для приготовления инфузионного раствора было использовано следующее оборудование: весы лабораторные электронные SE623-C, (Sartorius, Германия), система обратного осмоса для получения воды очищенной (НПО «Фильтерра»), полуавтомат розлива ПРП с двумя насосами, дозирующими цилиндрами и фильтром предварительной очистки в комплекте с устройством позиционирования и механизмом опускания форсунок («ВИПС-Мед», Россия), полуавтомат ПЗР-М для укупорки колпачками К-3-34 и К-2-20 («ВИПС-Мед», Россия), стерилизатор паровой (UNISTERI-636-2, Чехия). Для определения параметров качества полученной лекарственной формы использовали устройство визуального контроля «Светлячок», рН-метр Mettler Toledo Five Easy 20 с универсальным комбинированным электродом LE438 IP67 с термодатчиком, рефрактометр лабораторный ИРФ-454Б2М №150457 и газовый хроматограф «Кристаллюкс 4000М» (детектор – пламенно-ионизационный, колонка DF-FFAD).

Для определения эффективности применения полученного раствора при острой интоксикации метиловым спиртом и этиленгликолем были использованы белые беспородные крысы-самцы с массой тела 195–314 г. Содержание лабораторных животных в экспериментально-биологической клинике (виварии) осуществлялось согласно требованиям международной системы правил и требований к лабораториям, которые занимаются изучением воздействия новых химических соединений на окружающую среду и здоровье человека (Good Laboratory Practice, GLP) [9, 10]. Виварий для содержания лабораторных животных размещается в

отдельно стоящем здании с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований. Лабораторные животные поступали из специализированных питомников. Все животные содержались в чистых, продезинфицированных и промаркированных клетках [11].

В соответствии с данными литературы [6] был приготовлен 5% раствор этилового спирта в 5% растворе глюкозы для инфузионного применения. Для изучения стабильности при стерилизации предлагаемого лекарственного препарата готовили две лабораторные серии: «серия 1» – с добавлением стабилизатора Вейбеля [12] и «серия 2» – по той же методике, но без стабилизатора.

Приготовление растворов спирта этилового для инфузий (серия 1): к 800 мл воды для инъекций добавляли 50,00 г глюкозы безводной, 0,26 г натрия хлорида, растворяли, перемешивали. Доводили pH раствора 0,1М раствором хлористоводородной кислоты до 3,0–4,0. Добавляли 51,53 мл этилового спирта, перемешивали, доводили водой для инъекций до 1000 мл, перемешивали. Обе серии растворов стерилизовали при 120°C в течение 15 мин [8]. Влияние стабилизатора на стабильность инфузионного раствора оценивали по показателям pH и количественному содержанию глюкозы.

Качество инфузионных растворов после приготовления и в процессе ускоренного старения оценивали по показателям: описание, pH, видимые механические включения, прозрачность, цветность, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Качественный анализ глюкозы и этилового спирта в исследуемом инфузионном растворе проводили химическими методиками, описанными в разделе «Подлинность» фармакопейных статей на соответствующую субстанцию. Количественное определение глюкозы в инфузионном растворе проводили методом рефрактометрии в соответствии с ГФ РФ XIV изд. (см. таблицу).

Количественный анализ этилового спирта методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) описан в ГФ РФ для водных растворов. Для данного раствора, содержащего глюкозу, методика была модифицирована. Определение проводили на хроматографе «Кристаллюкс 4000М», детектор – пламенно-ионизационный, колонка DF-FFAD, температура колонки – 90°C, температура испарителя – 170°C, температура детектора – 170°C, давление газа носителя 1,6 атм, сброс пробы – 50 см³/мин, поддув – 20 см³/мин, скорость водорода 30 см³/мин, воздух – 250 см³/мин. В мерную колбу на 100 мл помещали 5 мл испытуемого раствора этилового спирта в 5% растворе глюкозы, 5 мл 5% раствора пропанола (внутренний стандарт), раствор доводили до метки водой очищенной. Отбирали 2 мкл полученного раствора и вводили в хроматограф. Расчет содержания этилового спирта в растворе проводили методом внутреннего стандарта по градуировочному графику, который строился по растворам этилового спирта в 5% растворе глюкозы (рис. 2).

Стабильность разработанного инфузионного раствора изучали методом ускоренного ста-

**Оценка количественного содержания глюкозы
в инфузионных растворах со стабилизатором (серия 1)
и без стабилизатора (серия 2)**

**Glucose estimation in infusion solutions with a (Series 1)
and without (Series 2) stabilizer**

Серии инфузионных растворов	Показатель преломления и количественное содержание глюкозы (n)			Содержание глюкозы в растворе			
				Q, г/мл		Q _{ср} , г/мл	
<i>До стерилизации</i>							
n ₀ 5% раствора этилового спирта	1,3347						
1-я серия	1,3420	1,3419	1,3419	0,0514	0,0507	0,0507	0,0509
2-я серия	1,3419	1,3419	1,3419	0,0507	0,0507	0,0507	0,0507
<i>После стерилизации</i>							
n ₀ 5% раствора этилового спирта	1,3347						
1-я серия	1,3417	1,3419	1,3419	0,0493	0,0507	0,0507	0,0502
2-я серия	1,3416	1,3410	1,3406	0,0486	0,0444	0,0415	0,0450
<i>Через 2 нед</i>							
n ₀ 5% раствора этилового спирта	1,3347						
1-я серия	1,3418	1,3419	1,3419	0,0500	0,0507	0,0507	0,0504
2-я серия	1,3414	1,3412	1,3409	0,0472	0,0458	0,0437	0,0456

рения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха $75 \pm 5\%$. Контрольные пробы отбирали каждые 12 дней, что соответствует 6 месяцам хранения при обычных условиях. Общая продолжительность эксперимента составила 72 дня.

Эффективность антидота оценивали в эксперименте на лабораторных животных, которые были разделены на 4 группы по 6 крыс в каждой. Животным всех групп перорально через зонд вводили раствор суррогата этилового спирта в дозе ЛД50. Для интоксикации животных 1-й и 2-й групп использовали метиловый спирт в дозе 5,5 г/кг, 3-й и 4-й групп – этиленгликоль в дозе 11,3 г/кг. Через 30 мин после интоксикации соответствующим суррогатом

животным 2-й и 4-й групп вводили антидот – предлагаемый инфузионный раствор этилового спирта в дозе 2,4 мл на 100,00 г животного. Затем на протяжении 5 сут животным 2-й и 4-й групп регулярно через каждые 12 ч вводили антидот. В каждой группе лабораторных животных, подвергнутых токсическому действию метилового спирта и этиленгликоля, оценивали эффективность разработанного антидота по критериям выживаемости [13].

Результаты и обсуждение

Исходя из литературных источников, антидотом при отравлении метиловым спиртом и этиленгликолем служит этиловый спирт. Для исследования была выбрана лекарственная форма для парентерального применения. Этиловый спирт готовился в 5% концентрации, растворителем служил 5% раствор глюкозы. Метаболизм спиртов, осуществляемый ферментами алкогольдегидрогеназа и альдегиддегидрогеназа, приводит к увеличению количества коферментов НАДФН и НАДН. Чтобы вернуть исходное соотношение коферментов, запускается компенсаторный механизм (в частности, пируват переходит в лактат). Из-за снижения количества пирувата, глюкоза начинает активнее метаболизироваться, что приводит к развитию гипогликемии, что при отсутствии глюкозы, как одного из главных питательных веществ для головного мозга, может привести к истощению нервных клеток, поэтому готовят 5% раствор этилового спирта в 5% растворе глюкозы [3–6].

Для определения стабильности приготовленных растворов при стерилизации и хранении было приготовлено две серии растворов. Стабилизатор Вейбеля необходим для предотвращения подавления окислительно-восстановительных процессов в растворе глюкозы и изменения pH за счет выщелачивания стекла [12]. Динамика изменения pH среды исследуемого раствора и

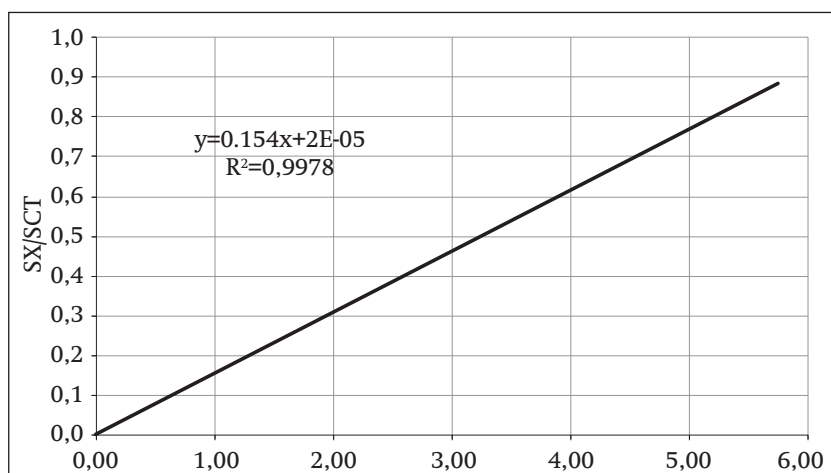


Рис. 2. Градуировочная кривая для количественного определения спирта этилового методом газовой хроматографии
Fig. 2. Calibration curve for the quantitative determination of ethanol by gas chromatography

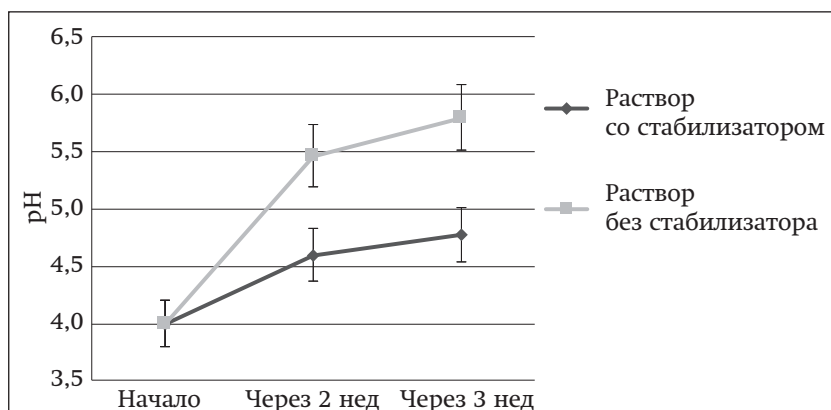


Рис. 3. Изменение pH среды при хранении растворов для инфузии: со стабилизатором (серия 1) и без стабилизатора (серия 2)
Fig. 3. Changes in the medium pH during storage of infusion solutions: with a (Series 1) and without (Series 2) stabilizer

содержания глюкозы при хранении (рис. 3, см. таблицу) позволили предложить срок годности для разрабатываемого инфузионного раствора – 3 года при комнатной температуре (15–25°C).

Для полученного раствора были разработаны методики качественного и количественного анализа действующих веществ. Для качественного анализа глюкозы мы рекомендуем реакцию с реактивом Фелинга, образование кирпично-красного осадка, для этилового спирта – реакцию образования этилацетата (характерный запах). Для количественного определения глюкозы следует использовать рефрактометрическое определение, т.к. определения глюкозы методом йодометрии дает заведомо завышенные результаты вследствие реакции этилового спирта с йодом в щелочной среде.

Разработанные методики качественного анализа были валидированы по показателю «Специфичность». Установлено, что компоненты раствора не мешают проведению реакций качественного анализа. Для методик количественного определения были установлены параметры: «Специфичность», «Аналитическая область», «Линейность», «Правильность», «Прецизионность». Разработанные методики удовлетворяют требованиям ГФ РФ XIV изд. [8].

Допустимый предел отклонения по содержанию этилового спирта 4,85–5,15%, количественное определение проводили методом газовой хроматографии с использованием внутреннего стандарта (5% раствор пропанола). Количественное определение глюкозы в растворе проводили рефрактометрически (раствор сравнения 5% раствор этилового спирта), допустимый предел 4,85–5,15%.

Оценка эффективности антидотного действия разработанного раствора оценивалась на лабораторных животных (рис. 4).

На 5-е сутки в контрольной группе для метилового спирта погибли 3 крысы; в группе, где помимо метилового спирта крысы получали этиловый спирт, ни одно животное не погибло. В контрольной группе для этиленгликоля погибли 3 крысы; в группе, где помимо этиленгликоля, крысы получали этиловый спирт, погибли 2 крысы. Исследования по эффективности ан-

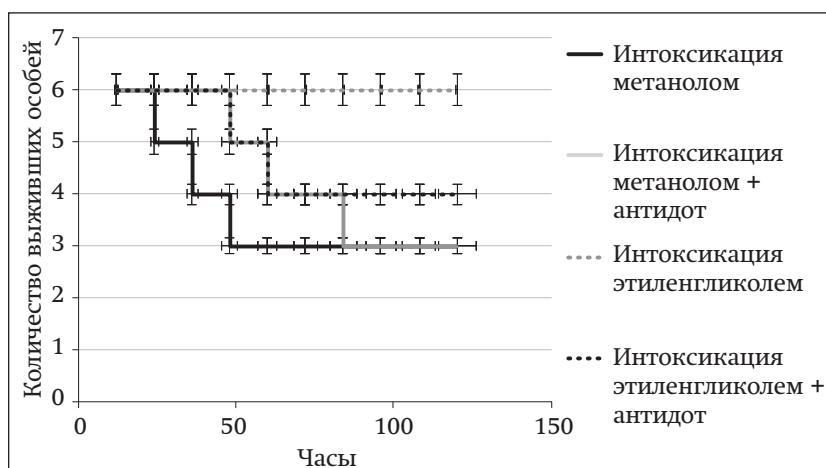


Рис. 4. Динамика гибели крыс, получивших интоксикацию метиловым спиртом и этиленгликолем, с последующим введением антидота

Fig. 4. Time course of changes in the deaths of rats intoxicated with methanol and ethylene glycol, followed by the administration of an antidote

тидотного действия разработанного раствора и определению его фармакокинетических показателей будет продолжена.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования разработана технология производства 5% раствора этилового спирта в 5% растворе глюкозы и параметры стандартизации данной лекарственной формы. Разработанные методики валидированы. Оценка стабильности инфузионного раствора в условиях ускоренного старения позволила предложить срок годности – 3 года при хранении при температуре 15–25°C. Проведена первичная оценка эффективности применения раствора на лабораторных животных по показателю выживаемости.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

- Гасанов И.И., Хабибулина Ж.Ю., Булычева О.С. Анализ роли суррогатных алкогольных напитков в формировании феномена высокой алкогольной смертности в мире. Успехи современного естествознания. 2013; 9: 92–3.
- Центр разработки национальной алкогольной политики. Доступно на <http://www.alcomarket.info/CRNAP/>. [Дата обращения – 17.02.2019].

3. Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие алкоголя». [Электронное издание]. Режим доступа: http://oms.karelia.ru/docs/federal_zakon/files/
4. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Антушевич А.Е. и др. Токсикология и медицинская защита. СПб: Фолиант, 2016; 672.
5. Бенеманский В.В., Юшков Г.Г., Бун М.М., Машанов А.В. Морфологические изменения печени при остром отравлении этиловым и пропиловым спиртами, этиленгликолем и их смесью. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2008; 4: 68–72.
6. Москвичев В.Г., Верткин А.Л. Лечение неотложных состояний, связанных с употреблением алкоголя, в клинике внутренних болезней. Врач скорой помощи. 2007; 5: 58–69.
7. Государственный Реестр лекарственных средств. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 05.10.2018).
8. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>
9. Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51. Российская газета (специальный выпуск). 2015; 6 февраля: 24.
10. Раскоша О.В., Кичигин А.И. Основные принципы надлежащей лабораторной практики (НЛП, GLP) при обустройстве вивария и организации научных исследований. Вестник института биологии Коми НЦ УрО РАН. 2016; 3 (197): 19–25.
11. Guide for the care and use of laboratory animals. VIII-th edition. Washington, D.C: The National Academies press. 2010; 218.
12. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Ляпунова О.А. и др. Промышленная технология лекарств. Харьков: Национальный фармацевтический университет. 2010; 769.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. (под ред. А.Н. Миронова). М.: Гриф и К, 2013; 944.

References

1. Gasanov I.I., Habibulina Zh.Yu., Bulycheva O.S. Analysis of the role of surrogate alcoholic beverages in the formation of the phenomenon of high alcohol mortality in the world. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013; 9: 92–3 (in Russian).
2. Center for the Development of National Alcohol Policy. Access mode: <http://www.alcomarket.info/CRNAP/> (circulation date – 17.02.2019). (in Russian)

3. Federal clinical guidelines «Toxic effect of alcohol». [Electronic resource]. Access mode: http://oms.karelia.ru/docs/federal_zakon/files/ (in Russian)
4. Grebenyuk A.N., Aksenova N.V., Antushevich A.E. et al. Toxicology and medical protection. SPb: Foliant, 2016; 672 (in Russian)
5. Benemanskiy V.V., Yushkov G.G., Bun M.M., Mashanov A.V. Morphological changes in the liver in acute poisoning with ethyl and propyl alcohols, ethylene glycol and their mixture. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2008; 4: 68–72 (in Russian).
6. Moskvichev V.G., Vertkin A.L. Treatment of emergency conditions related to alcohol consumption in the clinic of internal medicine. *Vrach skoroy pomoshchi*. 2007; 5: 58–69 (in Russian).
7. State Register of medicinal products. Moscow: Meditsinskiy sovet; 2009. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian)
8. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV-ed. [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/feml> (in Russian)
9. On the approval of SP 2.2.1.3218-14 «Sanitary and Epidemiological Requirements for the Design, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)». Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 29.08.2014 № 51. *Rossiyskaya gazeta (special'nyj vypusk)*. 2015; 6 February: 24 (in Russian).
10. Raskosha O.V., Kichigin A.I. Basic Principles of Good Laboratory Practice (GLP) in Vivarium Design and Research Organization. *Vestnik instituta biologii Komi NC UrO RAN*. 2016; 3 (197): 19–25 (in Russian).
11. Guide for the care and use of laboratory animals. VIII-th edition. Washington, D.C: The National Academies press. 2010; 218.
12. Chueshov V.I., Gladuh E.V., Lyapunova O.A. et al. Industrial technology of drugs. Khar'kov: Nacional'nyjy farmaceuticheskiy universitet. 2010; 769 (in Russian).
13. Guidelines for preclinical studies of drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. (by ed. A.N. Mironov) Moscow: Grif&K, 2013; 944 (in Russian).

Поступила 30 октября 2019г.

Received 30 October 2019

Принята к публикации 15 января 2021 г.

Accepted 15 January 2021