

РАЗРАБОТКА СРЕДСТВА АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

О.Ю. Стрелова, В.В. Тихонова, А.Н. Гребенюк

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Поступила в редакцию 28.06.2023 г.

Аннотация. Острое отравление суррогатами алкоголя, в т.ч. этиленгликолем (ЭГ) и его эфирами, является актуальной медико-социальной проблемой. Согласно статистическим данным, отравления ЭГ занимают второе место среди интоксикаций техническими жидкостями. Этанол медицинский (95% раствор) разрешен к применению в РФ только в качестве антисептического и дезинфицирующего средства для наружного применения, что существенно затрудняет лечение отравлений такими токсифицирующимися спиртами как ЭГ.

Целью данной работы является изучение стабильности 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы для инфузии и определение кинетических параметров этиленгликоля при применении изучаемого раствора.

Объектом исследования являются 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы для инфузии, ЭГ (ГОСТ 19710-2019), лабораторные животные - белые беспородные мыши массой тела 22-28 г. Животным вводили ЭГ в LD50, в течение 7 сут собирали мочу и определяли его содержание. Исследование выполняли на хроматографе «Shimadzu GC - 2010», детектор – пламенно-ионизационный, колонки Stabiwaх-Rtx, исследование мочи проводили методом прямого ввода пробы. Для методики количественного определения были определены значения требуемых валидационных параметров.

Результаты и обсуждение. В эксперименте на животных была установлена летальная доза ЭГ 15 г/кг (1,35 мл / 100 г). Было установлено, что инфузионный раствор этанола необходимо вводить в дозе 7,2 мл/100 г массы тела животного. Проведенные расчеты показали, что количество ЭГ в организме (параметр S_{acc}) уменьшилось почти в 1,5 раза, период полувыведения также уменьшился примерно в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

Изменение кинетических параметров ЭГ свидетельствует об ускорении его выведения при применении в качестве антидота разработанного инфузионного раствора 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы и эффективности предлагаемого антидота.

Ключевые слова: этиленгликоль, отравление, летальная доза, антидот, стабильность, инфузионный раствор.

Острые отравления суррогатами алкоголя, в т.ч. этиленгликолем, являются актуальной медико-социальной проблемой. По данным Роспотребнадзора «наблюдается тенденция к росту удельного веса случаев острых отравлений спиртосодержащей продукцией с летальным исходом к общему числу случаев острых отравлений спиртосодержащей продукцией с 0.26% в 2013 г. до 0.30 % в 2022 г.» [1].

В судебно-медицинской и клинической практике под «суррогатами алкоголя» (МКБ-10 T51) подразумеваются вещества, употребляющиеся преднамеренно или по ошибке с целью получе-

ния алкогольного опьянения. Как показывает экспертная и клиническая практика, в роли суррогатов выступают различные технические жидкости, одной из которых является этиленгликоль, который занимает второе место среди интоксикаций техническими жидкостями. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» 19.2% острых отравлений приходится на другие спирты и спирты неуточненной, под которыми понимаются (денатураты, стеклоочистители, технические спирты, тормозные жидкости, тосол, этиленгликоль (ЭГ) и его эфиры. Летальность при этом наблюдается в 5.8% случаев [2, 3, 4].

© Стрелова О.Ю., Тихонова В.В., Гребенюк А.Н.,
2023



Рис. 1. Доля смертельных отравлений в общем числе отравлений спиртосодержащими продуктами [1].

Основным видом отравлений ЭГ являются острые пероральные. Употребление 25-30 мл данного спирта может вызвать тяжелые и смертельные интоксикации. Интоксикации ЭГ нередко носят групповой, а в ряде случаев - массовый характер, отличаются значительной тяжестью, требуют длительного лечения [5, 6, 7]. Проблема роста количества некачественных спиртных напитков и употребление с целью опьянения технических спиртосодержащих (в частности, содержащих ЭГ и его эфиры) жидкостей заслуживает особого внимания.

Наиболее эффективным медикаментозным средством лечения отравлений токсифицирующими спиртами, такими как метанол, этиленгликоль и его эфиры является этиловый спирт. Согласно данными литературы, его рекомендуется вводить внутривенно в виде раствора для инфузий 5% этанол в 5% растворе глюкозы либо 30 – 50% раствор этанола дается пострадавшему перорально (при наличии сознания) [7, 8].

В Государственном реестре лекарственных средств РФ инфузионные растворы представлены широко, однако, среди них нет ни одного зарегистрированного препарата этанола для использования в качестве антидота для лечения отравлений токсифицирующими спиртами, в т.ч. этиленгликолем. Этанол медицинский 95% раствор разрешен к применению в РФ только в качестве антисептического и дезинфицирующего средства для наружного применения [10].

В проведенных нами ранее исследованиях была разработана лекарственная форма этанола для лечения интоксикаций токсифицирующимися спиртами в виде инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы, приготовлена опытная серия и оценены показатели качества изучаемого раствора и определена эффективность его применения на примере метанола [11, 12]. Установлено, что константа элиминации метанола увеличилась почти в 3 раза, период полувыведения уменьшился почти в 3 раза, клиренс увеличился

почти в 2 раза, что свидетельствует об ускорении выведения метанола при применении в качестве антидота разработанного инфузионного раствора 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы [13].

Целью данной работы является изучение стабильности 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы для инфузии и определение кинетических параметров этиленгликолем при применении изучаемого раствора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили с использованием следующих материалов: глюкоза безводная, соответствующая требованиям Государственной Фармакопеи XIV издания (ФС.2.1.0091.18), этанола (ФС.2.1.0036.15) [14], этиленгликоль (ЭГ) (ГОСТ 19710-2019). Технология производства и параметры стандартизации инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы были разработаны на кафедрах фармацевтической химии и промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ). Была приготовлена опытная серия данной лекарственной формы и оценены её показатели качества, раствор соответствовал заявленным требованиям [11, 12, 13].

Исследование разработанного инфузионного раствора и биологической жидкости (мочи) лабораторных животных выполняли на газовом хроматографе Shimadzu (Япония) GC-2010Plus. Условия хроматографирования: детектор – пламенно-ионизационный, колонка Stabiwax-Rtx с газом-носителем гелием, температура инжектора 250°C, анализ проводили в градиентном режиме: начальная температура – 50°C, 2 мин со скоростью 10°C/мин до 65°C, 3 мин со скоростью 5°C/мин до 90°C, 5 мин со скоростью 5°C/мин до 120°C, температура детектора – 250°C, давление газа носителя – 93.8 кПа, поддув - 30 см³/мин, скорость водорода – 40 см³/мин, воздух – 400 см³/мин, коэффициент разделения – 100.

Определение ЭГ проводили методом газожидкостной хроматографии [3, 15, 16]: мочу предварительно центрифугировали, отбирали 1 мкл надосадочной жидкости и вводили в дозатор хроматографа.

Полученные данные обрабатывали методами математической статистики в соответствии с рекомендациями Государственной Фармакопеи РФ XIV Общая фармакопейная статья 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химиче-

ского эксперимента», рекомендациями Евразийского экономического союза и FDA (Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США) к валидации биоаналитических методик [16, 17, 18] с помощью программы Microsoft Excel 2010. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение показателей в каждой исследуемой группе. Статистическую значимость различий оценивали с вероятностью $p < 0,1$. (рисунок 2).

Определение фармакокинетических характеристик изучаемого инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы проводили в эксперименте на белых беспородных мышах с массой тела 22 - 28 г, полученных из специализированного питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область) согласно требованиям международной системы правил и требований к лабораториям (Good Laboratory Practice, GLP)

Животные размещались в экспериментально-биологической клинике (виварии) СПХФУ. Помещения для пребывания животных были оснащены специальным оборудованием, поддерживающим комфортный микроклимат в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» [20].

При проведении исследований опирались на рекомендации для экспериментального проектирования и анализа в доклинических фармакологических исследованиях, основанные на простых статистических принципах [21]. Полученные в ходе экспериментов данные обрабатывали методами математической статистики в соответствии с рекомендациями Государственной Фармакопеи РФ XIV ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [14] с помощью программы «Microsoft Excel

2010». Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение показателей в каждой исследуемой группе. Статистическую значимость различий полученных данных оценивали с вероятностью $p < 0,05$.

В ходе эксперимента животные были разделены на 5 групп:

1-ая группа (8 особей) – определение определения дозы, вызывающей гибель 50% подопытных животных (LD 50). Животным перорально через зонд вводится ЭГ с определенным шагом дозы.

2-ая группа контрольная (5 особей) – животным перорально через зонд вводится этиленгликоль в летальной дозе.

3-ая группа подопытная (5 особей) – животным через зонд вводится ЭГ в дозе LD 50, через 30 мин внутрибрюшинно вводили раствор этанола (ЭГ+антидот).

4-ая группа (5 особей)– контрольная для увеличенной дозы антидота, интоксикация ЭГ в летальной дозе.

5-ая группа (5 особей) – интоксикация ЭГ + увеличенная доза антидота (ЭГ+1,5 антидот). Эксперимент повторяли, как описано выше.

В течение 7 сут собирали суточную мочу во всех группах животных и исследовали, по представленной выше методике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ФГБОУ ВО СПХФУ на кафедрах фармацевтической химии и промышленной технологии лекарственных препаратов была разработана технология производства и параметры стандартизации инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы. Стандартизация разработанного раствора была проведена по требованиям, изложенным в Государственной Фармакопее XIV издания РФ согласно ОФС 1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» [10].

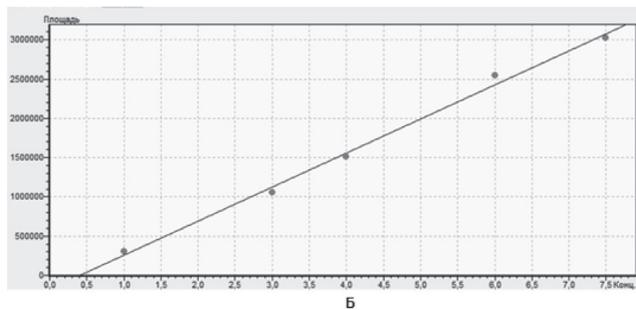
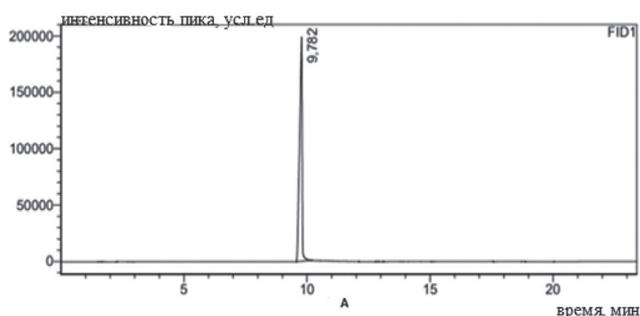


Рис. 2. Хроматографическое исследование ЭГ А – хроматограмма, Б - градуировочный график для количественного определения ЭГ в биологических жидкостях

По ускоренному методу В.Б. Прозоровского проводили определение дозы, вызывающую гибель 50% подопытных животных (LD_{50}): четырем группам животных по две мыши в каждой перорально через зонд вводился ЭГ с определенным шагом дозы. Далее наблюдали за животными и фиксировали результаты (таблице 2) [22, 23].

Исходя из полученных данных для дальнейшей постановки эксперимента была выбрана летальная доза ЭГ 15 г/кг (1.35 мл / 100 г).

На следующем этапе животные были разделены на 2 группы по 5 особей в каждой. Контрольной группе перорально через зонд была введена установленная доза (LD_{50}) ЭГ 1.35 мл на 100 г, а опытной группе – LD_{50} ЭГ и через 30 мин внутривенно антидот из расчета 4.8 мл на 100 г. Собирали суточную мочу мышей в течение 7 дней. В ходе проведения первого этапа эксперимента на вторые сутки в контрольной группе погибли 2 мыши и в группе животных, получавших антидот к третьим суткам, погибли 2 мыши. Исходя из этих результатов была увеличена доза антидота в 1.5 раза до 7.2 мл на 100 г массы тела животного. Результаты по выживаемости представлены на рисунке 3.

В данном эксперименте в контрольной группе на вторые сутки погибли 2 мыши, а в группе животных, получавших антидот, не погибло ни одного. Следовательно, необходимый объем антидота при интоксикации ЭГ составляет 7.2 мл инфузионного раствора на 100 г массы тела животного. Наблюдение

за животными показало, что от леченной группы животных получали большее количество мочи, чем от контрольной. На вторые сутки количество мочи резко сокращалось, что обусловлено нефротоксичностью продуктов метаболизма ЭГ [5]. В моче животных обеих групп на вторые сутки визуально определялись кристаллы оксалата кальция, но в образцах контрольной группы кристаллизация мочи была более выраженной. При введении увеличенной дозы антидота количество мочи увеличивалось, кристаллизация наблюдалась в меньшей степени.

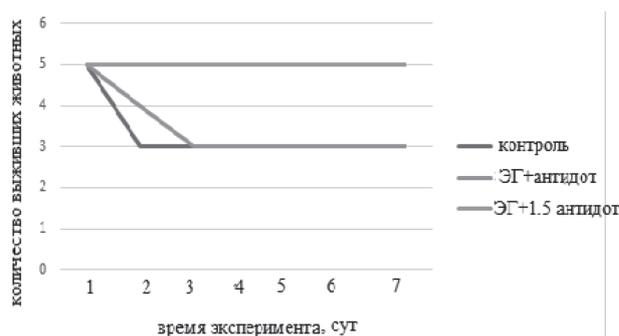


Рис. 3. Выживаемость мышей в эксперименте по определению эффективности антидота

По результатам проведенных экспериментов были построены фармакокинетические кривые для контрольных (ЭГ) и леченных групп мышей (ЭГ + 1.5 антидот) (рисунки 4 А и Б).

По данным эксперимента были рассчитаны токсикокинетические параметры ЭГ для леченной и контрольной групп животных (таблица 2).

Таблица 1

Расчет величины LD_{50} ЭГ для мышей

Группа	Мыши	Доза, г/кг	$V_{эг} = m/\rho^*$, мл/кг	m, г, m	V/100 г мл	V на массу мыши, мл	Гибель
1	1	12.00	10.78	22	1.08	0.24	0
	2			26		0.28	
2	3	13.00	11.68	27	1.17	0.32	0
	4			28		0.33	
3	5	14.00	12.58	26	1.26	0.33	0
	6			26		0.33	
4	7	15.00	13.48	23	1.35	0.31	2
	8			25		0.34	

* ρ этиленгликоля = 1.113 г/см³

Таблица 2

Результаты определения токсикокинетических параметров чистого этиленгликоля и на фоне введения 5 % раствора этанола в 5% растворе глюкозы

Параметры	«ЭГ»	«ЭГ + 1.5 антидот»	Изменение параметров
S_{auc} , мг*ч/мл	69.732	46.514	1.4991
K_z , ч ⁻¹	0.0514	0.0717	0.7168
$T_{1/2}$, ч	13.491	9.672	1.3948
V_d , мл	108.878	117.012	0.9304
Cl , мл/ч	5.596	8.390	0.6669

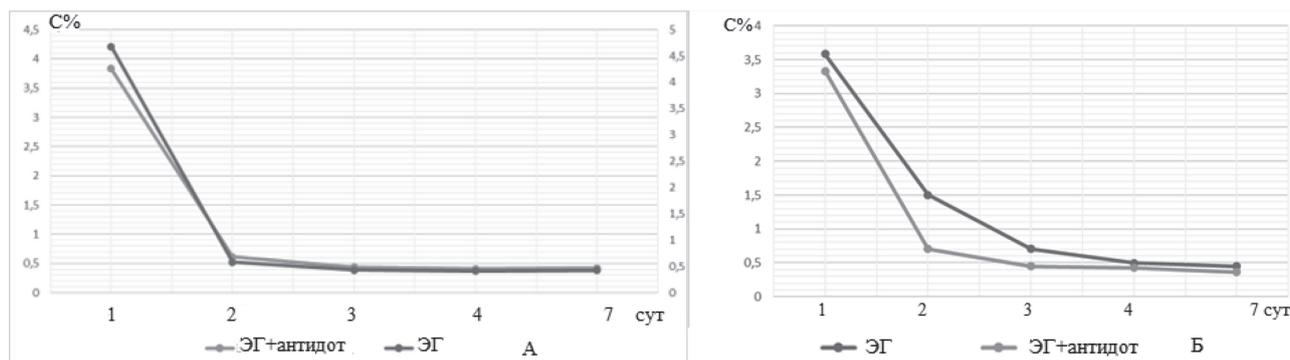


Рис. 4. Кинетические кривые А – эксперимента с дозой антидота 4.8 мл / 100 г; Б – эксперимента с дозой антидота 7.2 мл / 100 г

Из данных таблицы 2 и рисунка 4Б установлено, что при введении антидота количество ЭГ в организме (параметр Sauc) уменьшилось почти в 1.5 раза, период полувыведения также уменьшился примерно в 1.4 раза, клиренс и константа элиминации увеличилась примерно в 0.7 раза, что свидетельствует об ускорении выведения ЭГ при применении в качестве антидота разработанного инфузионного раствора 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало эффективность применения разработанного инфузионного раствора этанола в качестве антидота при острых отравлениях этиленгликолем. В эксперименте на лабораторных животных при моделировании острой интоксикации ЭГ установлено, что при использовании изучаемого антидота количество ЭГ в организме (параметр Sauc) уменьшилось почти в 1.5 раза, период полувыведения также уменьшился примерно в 1.4 раза, клиренс и константа элиминации увеличились примерно в 0.7 раза, по сравнению с контрольной группой животных. Полученные в ходе проведенного исследования данные позволяют сделать вывод о возможности создания и последующего внедрения лекарственной формы инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы на рынок лекарственных средств РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Информационное агентство Интерфакс <https://www.interfax.ru/russia/904368> дата обращения 19.06.2023.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты

прав потребителей и благополучия человека, 2023. 01.06.2023 368 с. <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (дата обращения 19.06.2023).

3. Кравченко А.М., Малаева Е.Г., Худяков И.А., Цитко Е.В., Дмитриенко А.А., Филитович А.А., Костко Т.М., Козловский А.Н., Мистюкевич А.П., Денисов А.С. // Проблемы здоровья и экологии. 2016. № 2. С.89 - 95.

4. Обухова Л.М., Ерлыкина Е.И., Андриянова Н.А. // Судебно-медицинская экспертиза. 2014. № 57(6). С.33 36.

5. Фомина П.А., Стрелова О.Ю., Тихонова В.В., Гребенюк А.Н. // Сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера. Санкт-Петербург, 2023. С. 249-253.

6. Гасанов И.И., Хабибулина Ж.Ю., Булычева О.С. // Успехи современного естествознания. 2013. № 9. С. 92–93.

7. Центр разработки национальной алкогольной политики. Режим доступа: <http://www.alcomarket.info/CRNAP/> (дата обращения: 15.10.2020).

8. Эделев И.С., Андриянова Н.А., Обухова Л.М., Эделев Н.С. // Судебно-медицинская экспертиза. 2022. № 65(2). С.20 23.

9. Гребенюк А. Н., Аксенова Н.В., Анушкин А.Е. и др. Токсикология и медицинская защита. СПб.: Фолиант, 2016. 672 с.

10. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 5.05.2022).

11. Григорьева М.А., Гребенюк А.Н., Абросимова О.Н., Стрелова О.Ю. // Скорая медицинская помощь-2019: Материалы 18-го Всероссийского конгресса. СПб: ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2019. С. 45–46.

12. Григорьева М.А., Абросимова О.Н., Стрелова О.Ю., Ильина Т.Ю., Гребенюк А.Н. // Фармация. 2021. Т.70. №1. С.18–24.

13. Плахова А.М., Стрелова О.Ю., Крысько М.В., Тихонова В.В., Гребенюк А.Н. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021. № 2. С. 97-104.

14. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>

15. Гуляева Т.Н., Якимова К.В. // Судебно-медицинская экспертиза. 1991. № 2. С. 37-39.

16. Мартемьянова А.А., Орлова А.М., Кочоян А.Л., Калёкин Р.А. // Судебно-медицинская экспертиза. 2020. Т.3 № 63. С. 30-34.

17. Уваров Н.Е., Ерёменко Н.Н., Раменская Г.В., Горячев Д.В., Смиронов В.В. Химико-фармацевтический журнал. 2019. Т.8 №53. С.45-52.

18. ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная Фармакопея РФ. XIV. Т. 1. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/289/index.html (дата обращения 08.06.2020).

19. Бубенчиков Р.А., Саканян Е.И., Зубкова Н.В., Добрынин В.П., Горяинов С.В., Хажжар Ф.,

Платонов Е.А., Писарев Д.И., Абрамович Р.А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т.2 №11. С.159-168.

20. 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 фев. 24 с. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420219460> (дата обращения 08.06.2020).

21. Curtis M.J., Bond R.A., Spina D., Ahluwalia A., Alexander S.P.A., Giembycz M.A., Gilchrist A., Hoyer D., Insel P.A., Izzo A.A., Lawrence A.J., MacEwan D.J., Moon L.D.F., Wonnacott S., Weston A.H., McGrath J.C. // British Journal of Pharmacology. 2015. V.172. №18. pp.3461–3471.

22. Прозоровский В.Б., Прозоровский В.П., Демченко В.М. // Фармакология и токсикология. 1978. Т.4. №14. С. 407–509.

23. Халютин Д.А. Экспериментальная оценка эффективности применения пептидных препаратов при отравлении этиловым спиртом: автореф. дис. канд. мед. наук. СПб.: 2015. 20 с.

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет

Стрелова О.Ю., кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии

E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com

Тихонова В.В., ассистент кафедры фармацевтической химии

E-mail: viktoriya.tihonova@spcru.ru

Гребенюк А. Н., доктор медицинских наук, профессор кафедры фармацевтической химии

E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education "St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Strelova O.J., PhD., associate professor, head of the department of pharmaceutical chemistry

E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com

Tihonova V.V., assistant professor of the department of pharmaceutical chemistry

E-mail: viktoriya.tihonova@spcru.ru

Grebenjuk A.N., MD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical chemistry

E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

DEVELOPMENT OF ANTIDOTIC THERAPY FOR ETHYLENE GLYCOL POISONING

O.Ju. Strelova, V.V. Tikhonova, A.N. Grebenjuk

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University

ABSTRACT. Introduction. Acute poisoning with alcohol substitutes, incl. ethylene glycol (EG) and its ethers are an urgent medical and social problem. According to statistical data EG poisoning ranks second

among technical fluid intoxications. Ethanol medical 95% solution is approved for use in the Russian Federation only as an antiseptic and disinfectant for external use, which significantly complicates the treatment of poisoning with such toxic alcohols as EG.

The purpose of this work is to study the stability of a 5% ethanol solution in a 5% glucose solution for infusion and to determine the kinetic parameters of ethylene glycol when using the studied solution.

The object of the study is 5% ethanol solution in 5% glucose solution for infusion, EG (GOST 19710-2019), laboratory animals - white outbred mice with an average body weight of 22-28 g. Animals were injected with EG in LD50. Urine was collected for 7 days and content of EG was determined. The study was performed on a Shimadzu GC - 2010 chromatograph, a flame ionization detector, Stabiwax-Rtx columns, urine was examined by direct sample injection. The quantitation procedure was validated.

Results and discussion. A lethal dose of EG was established at 15 g/kg (1.35 ml/100 g) in an animal experiment. It was found that the infusion solution of ethanol must be administered at a dose of 7.2 ml/100 g of animal body weight. The calculations showed that the amount of EG in the body (S_{auc} parameter) decreased by almost 1.5 times, the half-life also decreased by about 1.4 times compared with the control group.

The change in the kinetic parameters of EG indicates an acceleration of its excretion when the developed infusion solution of 5% ethanol solution in 5% glucose solution is used as an antidote and the effectiveness of the proposed antidote.

Keywords: ethylene glycol, poisoning, lethal dose, antidote, stability, infusion solution.

REFERENCES

1. Kravchenko A. M., Malayeva Ye. G., Khudyakov I.A., Tsitko Ye.V. Dmitrenko A.A., Filitovich A.A. Problemy zdorov'ya i ekologii, 2016, № 2, pp.89 - 95. (In Rus.) URI <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/989>
2. Obukhova LM, Erlykina EI, Andriianova NA. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa, 2014, № 57(6), pp.33 36.
3. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo zdorov'janaselenijavRFv2015godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka, 2016, 200 p. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266
4. Gasanov I.I., Habibulina Zh.Ju., Bulycheva O.S. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya, 2013, № 9, pp. 92–93. (In Rus.) URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=32825> (date of the application: 05.09.2022).
5. Centr razrabotki nacional'noj alkogol'noj politiki. Available at: <http://www.alcomarket.info/CRNAP/> (Accessed 15 October 2020).
6. Edelev I.S., Andriyanova N.A., Obukhova L.M., Edelyev N.S. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa, 2022, № 65(2), pp.20 23. <https://doi.org/10.17116/sudmed20226502120>
7. Grebenyuk A.N. (ed.) Toksikologija i medicinskaja zashhita: uchebnik. SPb: Foliant, 2016, 672 p.
8. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Accessed 05 October 2020).
9. Grigor'eva M.A., Grebenjuk A.N., Abrosimova O.N., Strelova O.Ju. Skoraja medicinskaja pomosh 2019: Proceedings of the 18th All-Russian Congress. SPb: PSPbGMU im. I.P. Pavlova, 2019. pp.45–46. https://prvsmp.ru/images/docs/%D0%9E%D0%9C%D0%9E/Sbornik_KSMP_2019.pdf.
10. Grigor'eva M.A., Abrosimova O.N., Strelova O.Ju., Il'ina T.Ju., Grebenyuk A.N. Farmacija, 2021, Vol.70, № 1, pp.18–24. DOI: 10.29296/25419218-2021-01-03
11. Plahova A. M., Strelova O. Ju., Krys'ko M. V, Tihonova V. V., Grebenyuk A. N. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya, 2021, № 2, pp. 97-104. <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2021/02/2021-02-14.pdf>.
12. Gosudarstvennaja Farmakopeja RF: T. I–IV. 14-e izd. Federal'naja jelektronnaja medicinskaja biblioteka. Available at: <http://www.femb.ru/feml> (Accessed 10 April 2020).
13. Gulyayeva T.N., Yakimova K.V. Opredeleniye etilenglikolya v krovi i moche. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic medical expert, 1991, № 2, pp. 37-39.
14. Martemyanova A.A., Orlova A.M., Kochoyan A.L., Kalekin R.A. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa, 2020, № 63(3), pp.30-34. <https://doi.org/10.17116/sudmed20206303130>
15. Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology (draft). Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX). 2013. 52 p.

16. Barsegjan S.S., Salomatin E.M., Pletneva T.V., Maksimova T.V., Dolinkin A.O. Metodicheskie rekomendacii po validacii analiticheskikh metodik, ispol'zuemyh v sudebno-himicheskom i himiko-toksikologicheskom analize biologicheskogo materiala. M.: FGBU «RCSMJе» Minzdrava Rossii, 2014. 74 p.
17. Uvarov NE, Eremenko NN, Ramenskaya GV, Goryachev DV, Smirnov VV. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal, 2019, T.8, №53, pp. 45-52. <https://doi.org/10.30906/0023-11354-2019-53-8-45-52>
18. OFS.1.1.0013.15 Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov khimicheskogo eksperimenta. Gosudarstvennaya Farmakopeya RF. XIV. T. 1. Available at: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/289/index.html (Accessed 08.06.2020).
19. Curtis M.J., Bond R.A., Spina D., Ahluwalia A., Alexander S.P.A., Giembycz M.A., Gilchrist A., Hoyer D., Insel P.A., Izzo A.A., Lawrence A.J., MacEwan D.J., Moon L.D.F., Wonnacott S., Weston A.H., McGrath J.C. British Journal of Pharmacology, 2015, Vol. 172, № 18, pp. 3461–3471. DOI: 10.1111/bph.12856
20. Abramova Y.I., Chuchalin V.S., Kuzmina A.A., Tarabukina S.M. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2016, №2, pp. 76-79.
21. Prozorovskij V.B., Prozorovskij V.P., Demchenko V.M. Farmakologija i toksikologija, 1978, Vol.41, № 4, pp.407–509.
22. Haljutin D.A. Jeksperimental'naja ocenka jeffektivnosti primenenija peptidnyh preparatov pri otravlenii jetilovym spirtom: avtoref. dis. kand. med. nauk: SPb.: 2015, 20 p.