

УДК 615.235+57.084.1



Оценка эффективности серосодержащих аминокислот у крыс с экспериментальным «алкогольным похмельем» с помощью методики зоосоциального взаимодействия

В.И. Петров¹, Н.А. Осадченко¹, А.С. Тарасов^{1,2}, А.М. Доценко^{1,2}, Е.И. Морковин²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39

E-mail: n.a.osachenko@gmail.com

Получена 03.01.2024

После рецензирования 28.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

Цель. Сравнить влияние адеметионина, ацетилцистеина и таурина на зоосоциальное поведение крыс, находящихся в постинтоксикационном состоянии после острого отравления этанолом.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах-самцах линии Wistar. Постинтоксикационное состояние моделировали однократным введением этанола (3 г/кг, внутривенно). Через 30 мин после пробуждения животным вводили: физиологический раствор, ацетилцистеин (1 г/кг), адеметионин (100 мг/кг) или таурин (40 мг/кг). Через 30 мин после введения проводили тест зоосоциального взаимодействия.

Результаты. Среди исследуемых показателей поведения были приняты во внимание: количество актов замирания, длительность следования, количество актов обнюхивания спереди, количество актов избегания и количество вертикальных стоек без опоры ($p < 0,05$ между показателями групп отрицательного и положительного контроля во всех случаях). Введение ацетилцистеина, адеметионина и таурина снижало количество актов замирания на 53,64, 7,27 и 24,51% соответственно ($p < 0,05$ при сравнении с показателем у животных из группы положительного контроля во всех случаях). Введение ацетилцистеина и таурина снижало количество актов избегания на 50 и 10% соответственно ($p < 0,05$ при сравнении с показателем у животных из группы положительного контроля в обоих случаях). Все аминокислоты нормализовали показатели коммуникативности, несмотря на то, что они не отличались от показателей у животных из группы положительного контроля ($p > 0,05$). Алкоголизация снижала количество вертикальных стоек на 65% ($p < 0,001$ при сравнении с показателем у животных из группы отрицательного контроля), а при последующем введении адеметионина и таурина снижение составило 38 и 36% соответственно ($p < 0,05$ при сравнении с показателем у животных из группы отрицательного контроля).

Заключение. Согласно полученным данным, серосодержащие аминокислоты, в первую очередь те, что обладали центральными эффектами, нормализовали функции нейронов, положительно влияя на сложное поведение крыс. Учитывая результаты предыдущих исследований, удалось заключить, что терапевтическое действие адеметионина и таурина в контексте постинтоксикационного состояния опосредовано их центральными эффектами, не столь выраженными в сравнении с ацетилцистеином.

Ключевые слова: этанол; ацетилцистеин; таурин; адеметионин; доклинические исследования

Список сокращений: АН – алкогольные напитки; ПС – похмельный синдром; ПОЛ – перекисное окисление липидов; mNSS – модифицированная шкала неврологического дефицита (modified Neurological Severity Scores).

Для цитирования: В.И. Петров, Н.А. Осадченко, А.С. Тарасов, А.М. Доценко, Е.И. Морковин. Оценка эффективности серосодержащих аминокислот у крыс с экспериментальным «алкогольным похмельем» с помощью методики зоосоциального взаимодействия. *Фармация и фармакология*. 2024;12(1):4-14. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-4-14

© В.И. Петров, Н.А. Осадченко, А.С. Тарасов, А.М. Доценко, Е.И. Морковин, 2024

For citation: V.I. Petrov, N.A. Osadchenko, A.S. Tarasov, A.M. Dotsenko, E.I. Morkovin. Effectiveness assessment of sulfur-containing amino acids in rats with experimental "alcohol withdrawal syndrome" with modified zoosocial interaction methods. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(1):4-14. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-4-14

Effectiveness assessment of sulfur-containing amino acids in rats with experimental “alcohol withdrawal syndrome” with modified zoosocial interaction methods

V.I. Petrov¹, N.A. Osadchenko¹, A.S. Tarasov^{1,2}, A.M. Dotsenko¹, E.I. Morkovin²

¹ Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

² Scientific Center of Innovative Medicines,
39, Novorossiyskaya Str., Volgograd, Russia, 400087

E-mail: n.a.osachenko@gmail.com

Received 03 Jan 2024

After peer review 28 Feb 2024

Accepted 03 March 2024

The aim of the work was to compare the effects of ademethionine, acetylcysteine and taurine on the zoosocial behavior of rats in a post-intoxicated state after an acute ethanol poisoning.

Materials and methods. The study was conducted on male rats of the Wistar line. The post-intoxication state was modeled by a single injection of ethanol (3 g/kg, intraperitoneally). 30 min after awakening, the animals were injected with a physiological solution, acetylcysteine (1 g/kg), ademethionine (100 mg/kg) or taurine (40 mg/kg). A zoosocial interaction test was performed 30 min after the administration.

Results. Among the behavioral indicators investigated, the following were validated: the number of acts of freezing, their duration, the number of acts of sniffing in front, the number of acts of avoidance and the number of vertical stances without support ($p < 0.05$ between the values of the negative and positive control groups in all cases). The administration of acetylcysteine, ademethionine and taurine reduced the number of freezing acts by 53.64, 7.27 and 24.51%, respectively ($p < 0.05$ when compared with the indicator index in the animals from the positive control group in all cases). The administration of acetylcysteine and taurine reduced the number of avoidance acts by 50 and 10%, respectively ($p < 0.05$ when compared to that of the animals from the positive control group in both cases). All amino acids normalized the communicative performance, although it did not differ from that of the animals from the positive control group ($p > 0.05$). Alcoholization reduced the number of vertical stances by 65% ($p < 0.001$ when compared with that in the animals from the negative control group), and when followed by the administration of ademethionine and taurine, the reduction was 38 and 36%, respectively ($p < 0.05$ when compared to that in the animals from the negative control group).

Conclusion. According to the data obtained, sulfur-containing amino acids, primarily those that had central effects, normalized neuronal functions, positively influencing a complex behavior of rats. Taking into account the results of the previous studies, it was possible to conclude that the therapeutic effect of ademethionine and taurine in the context of a post-intoxication state is mediated by their central effects, which are not so pronounced in comparison with acetylcysteine.

Keywords: ethanol; acetylcysteine; taurine; ademethionine; preclinical studies

Abbreviations: AB – alcoholic beverage; AWS – alcohol withdrawal syndrome; LPO – lipid peroxidation; mNSS – modified Neurological Severity Scores.

ВВЕДЕНИЕ

Злоупотребление алкоголем в современном обществе распространено ввиду увеличения стрессогенной нагрузки, а также доступности алкогольных напитков (АН)^{1,2}. Употребление АН в чрезмерных количествах приводит к формированию похмельного синдрома (ПС). Данное состояние определяют как «совокупность психических и физиологических симптомов, которые человек испытывает после однократного эпизода употребления алкоголя в большом количестве, развивающихся на фоне отсутствия этанола в

крови» [1]. По данным отчета ВОЗ о глобальном статусе потребления АН на 2018 г., 18,2% населения мира потребляет АН в количестве, достаточном для развития ПС³. Gunn С. и соавт. (2018) в своем систематическом обзоре представили данные, подтверждающие негативное влияние ПС на результаты проведения тестов по определению краткосрочной и долгосрочной памяти, концентрации внимания и скорости психодвигательной реакции [2]. Позже это наблюдение подтвердили Palmer E.O.C. и соавт. (2020) в исследовании с участием студентов, проходивших тест по оценке работы памяти и других когнитивных функций на следующий день после приема АН в большом количестве [3].

ПС требует изучения и разработки терапии,

¹ Клинические рекомендации. Алкогольная болезнь печени у взрослых // Рубрикатор клинических рекомендаций. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/711_1

² Федеральная служба государственной статистики. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>

³ WHO (World Health Organization). Global status report on alcohol and health 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

так как он является широко распространенным состоянием, снижающим многие аспекты качества жизни и создающим риск травм как у человека, испытывающего его, так и у окружающих его людей. На фоне этого состояния увеличивается риск травматизации при управлении автомобилем или на производствах [4, 5], снижается качество сна [6].

Состояние алкогольного ПС у человека характеризуется возможным наличием 47 симптомов [7], поэтому при моделировании этой патологии у животных для последующей оценки влияния лекарственных средств на данное состояние следует использовать значительное количество поведенческих тестов, в которых оцениваются различные аспекты двигательной, эмоциональной и когнитивной сфер психики [3]. Так как постинтоксикационное состояние у животных характеризуется нарушением локомоторной функции [8], для оценки его выраженности используют шкалы неврологического дефицита Combs and D'Alecy [9] и модифицированную шкалу неврологического дефицита (modified Neurological Severity Scores, mNSS) [10, 11]. Для оценки влияния ПС и влияния на когнитивные функции (мнестическая, исследовательская активность) подходят тесты «Водный лабиринт Морриса» [12] и «Открытое поле» [10, 13]. Тест «Открытое поле» также направлен на изучение тревожной активности [13], то есть для оценки эмоциональной сферы психики, влияние на которую оказывает ПС.

В России для терапии ПС применяют препараты и биологически активные добавки на основе ацетилсалициловой и/или янтарной кислот, сорбенты, которые необходимо применять во время употребления алкоголя с целью предупреждения возникновения ПС и препараты симптоматического лечения, не относящиеся к названным выше – препараты аргинина, глутамата, растительные препараты⁴. Таким образом, терапия похмелья на сегодняшний день ограничена симптоматическим и профилактическим подходами.

ПС является частным случаем интоксикации, сопровождающимся снижением запасов глутатиона и токсическим повреждением печени, приводящим к неврологическим нарушениям. Гипотеза исследования заключается в том, что серосодержащие аминокислоты, являющиеся участниками метаболизма глутатиона, можно применять для лечения ПС. Перепрофилирование известных и изученных лекарственных средств для новых показаний – перспективный способ поиска решений для лечения распространенных патологий.

Для ацетилцистеина, помимо муколитического действия, были доказаны антиоксидантные свойства [14] и NO-эргическая активность [15], однако результаты клинического исследования эффективности ацетилцистеина при ПС были

неоднозначными [16]. Таурин оказывал положительное влияние на течение экспериментального неврологического дефицита, вызванного отравлением [17], ишемией [18], черепно-мозговой травмой [19] и кровоизлияниями [20]. Роль этой сульфокислоты в течении неврологического дефицита подтверждена в клинических исследованиях [21]. Адеметионин оказывает различные фармакологические эффекты в центральной нервной системе (ЦНС), в частности он влияет на метаболизм моноаминовых нейромедиаторов и рецепторные системы [22, 23], что отражается и на показателях поведенческой активности. Метаболизм этих серосодержащих аминокислот включает образование глутатиона, недостаточность которого является центральным звеном патогенетической цепи алкогольного похмелья. Исходя из этого, мы предположили, что введение серосодержащих аминокислот будет препятствовать истощению глутатиона и облегчит течение окислительного стресса, приводящего к ослаблению метаболической активности печени и нарушению функционирования нейронов.

ЦЕЛЬ. Сравнить влияние адеметионина, ацетилцистеина и таурина на зоосоциальное поведение крыс, находящихся в постинтоксикационном состоянии после острого отравления этанолом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Проведена серия экспериментов на самцах крыс линии Wistar ($n=40$; масса тела 300–450 г), полученных из питомника ФГУП «ПЛЖ «Рапполово» (Россия), которых содержали в стандартных условиях вивария при свето-темновом цикле 12/12 ч, температуре $20\pm 2^\circ\text{C}$ и влажности 40–60%. Животные получали воду и пищу *ad libitum*.

Этическая экспертиза

Все экспериментальные исследования проведены в соответствии с Правилами лабораторной практики, утвержденными приказом Минздрава России от 23.08.2010 № 708н, при строгом соблюдении Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или других научных целей (Директива 2010/63/ЕС). Протокол одобрен Региональным независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (ИРБ 00005839 IORG 0004900 (ONRP) протокол № 132 от 20.05.2019).

Дизайн исследования

Всего было использовано 80 животных: 40 из них были интактными, а другие 40 использовали в экспериментальной серии. Были сформированы 5 групп по 8 животных в каждой. Животным из группы положительного контроля и экспериментальных групп вводили 20% водный раствор этанола в дозе 3 г/кг, однократно внутривентрально, а сразу после

⁴ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>

пробуждения (длительность сна составляла $5 \pm 0,5$ ч) им вводили одно из трех лекарственных средств: ацетилцистеин (1 г/кг, внутривенно однократно), адеметионин (100 мг/кг, внутривенно однократно) или таурин (40 мг/кг, внутривенно однократно), либо физиологический раствор в соответствующем объеме (в группах положительного и отрицательного контроля). Дозы для введения были выбраны на основании литературных данных и согласно результатам экспериментов, проведенных ранее [24–27]. Животным из группы отрицательного контроля вместо этанола вводили физиологический раствор в соответствующем объеме, а вместо лекарственных средств вводили физиологический раствор. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Исследуемые соединения

В работе были использованы следующие лекарственные средства в виде порошков: ацетилцистеин (Zambon, Италия), адеметионина бутандисульфат (ООО «ВЕРОФАРМ», Россия), таурин (Supprtrue Taurine, Россия).

Оценка зоосоциального поведения

Оценку зоосоциального поведения по методике Петрова В.И. [28] начинали через 30 мин после введения исследуемых лекарственных средств. Так как в эксперименте оценивали взаимодействие двух животных, для проведения теста использовали 40 здоровых животных, составлявших пары для тестируемых крыс. После типирования животных по массе тела, среди 40 дополнительных животных каждому из них подбирали пару для взаимодействия резидент-интродер.

Установка для проведения теста представляла собой квадратное открытое поле без норок 97×97 см, находящееся в темном помещении и освещаемое красным светом [29]. Пару животных – сначала интактные (резидент), затем животное из экспериментальной группы (интродер) – по очереди помещали в центр установки и наблюдали в течение 10 мин.

Оценивали следующие компоненты поведения животного: тревожность, коммуникативность, негативность, исследовательская активность, агрессивность. Тревожность оценивали по количеству актов замиранья и количеству актов короткого груминга. Коммуникативность оценивали по длительности следования за интактным животным, количеству актов обнюхивания (спереди, сбоку, хвоста и ануса) и количеству актов алло- и аутогруминга. Избегающее поведение оценивали по количеству актов движения от резидента. Исследовательское поведение оценивали по количеству вертикальных стоек без и с опорой на стену. Агрессивность оценивали по количеству актов приближения сбоку.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной

и аналитической статистики. Распределение количественных показателей оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с пост-тестом Ньюмена–Кейлса, а цифровые значения представляли в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего арифметического. Для оценки различий категориальных данных использовали критерий хи-квадрат. Отличия между показателями в группе считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обработку и анализ результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США) и статистического пакета GraphPad Prism 5 (Dotmatics, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты и их статистическая обработка представлены в таблице 1.

Тревожность

Количество актов замиранья у животных из группы отрицательного и положительного контроля составили $13,75 \pm 2,96$ и $22,5 \pm 5,21$ ($p < 0,01$) актов. У животных, которым после алкоголизации вводили ацетилцистеин, адеметионин или таурин, эти показатели составили $6,38 \pm 3,16$, $12,75 \pm 9,59$ и $10,38 \pm 7,11$ ($p < 0,01$ во всех случаях при сравнении с показателем у животных из группы положительного контроля) актов.

Количество актов короткого груминга у животных из групп отрицательного и положительного контроля составили $4,38 \pm 2,07$ и $7,88 \pm 4,19$ соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, алкоголизация не оказывала статистически значимого влияния на количество актов короткого груминга. У животных из групп ацетилцистеина, адеметионина и таурина этот показатель составил $2,63 \pm 2,13$, $3,86 \pm 2,85$ и $5,5 \pm 4,93$ соответственно. Показатель у животных из группы ацетилцистеина был статистически значимо ниже, чем у животных из группы положительного контроля ($p < 0,05$). Поскольку оценка этого компонента поведения не прошла валидацию (отрицательный и положительный контроли не отличались), интерпретировать действие ацетилцистеина как анксиолитическое нельзя. Результаты оценки тревожности представлены на рисунке 2.

Коммуникативность

Средняя длительность следования за резидентом у животных из групп отрицательного и положительного контроля составили $18,38 \pm 3,75$ и $8,05 \pm 4,7$ с соответственно ($p < 0,05$). Показатель у животных из группы ацетилцистеина, адеметионина и таурина статистически значимо не отличались от показателей у животных из контрольных групп и занимали промежуточные значения: $9,55 \pm 5,54$, $14,47 \pm 7,72$ и $11,06 \pm 9,77$ с соответственно.

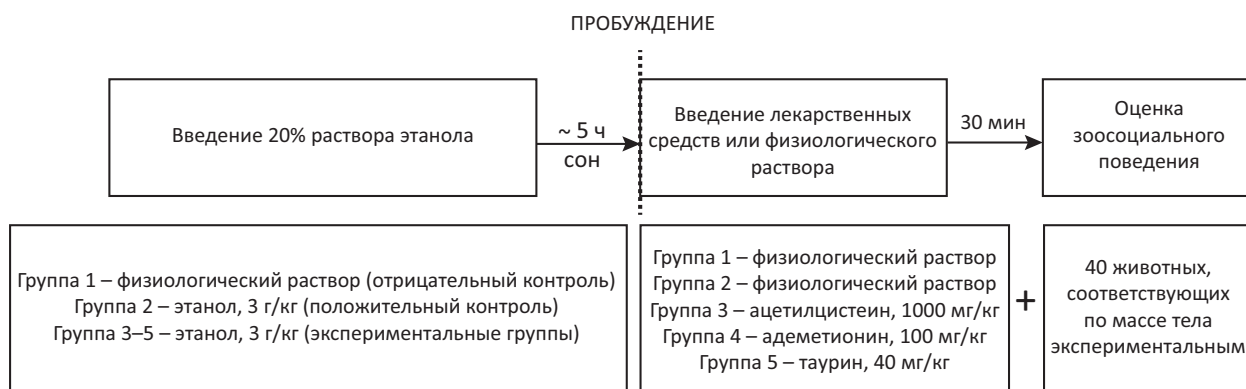


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования по оценке зоосоциального поведения

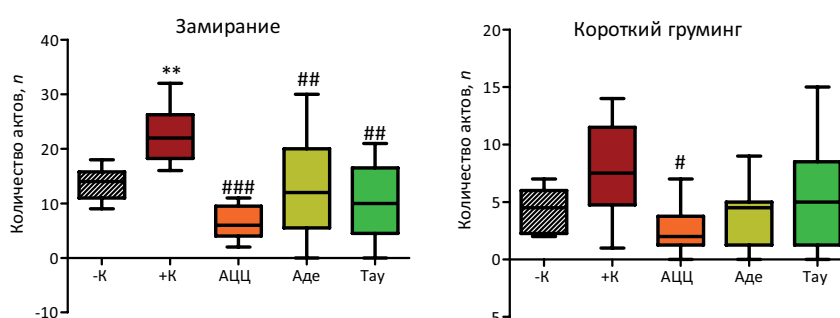


Рисунок 2 – Влияние применения ацетилцистеина, адеметионина и таурина в постинтоксикационной фазе на показатели тревожности при зоосоциальном взаимодействии у животных, перенесших интоксикацию этанолом

Примечание: -K – показатели у животных из группы отрицательного контроля; +K – показатели у животных из группы положительного контроля; АЦЦ – показатели у животных, которым вводили ацетилцистеин; Аде – показатели у животных, которым вводили адеметионин; Тау – показатели у животных, которым вводили таурин; ** – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,01$; # – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы положительного контроля при $p < 0,05$; ## – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы положительного контроля при $p < 0,01$; ### – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы положительного контроля при $p < 0,001$; данные представлены в виде медианы, стандартного отклонения (ящик) и минимальных и максимальных значений (усы).

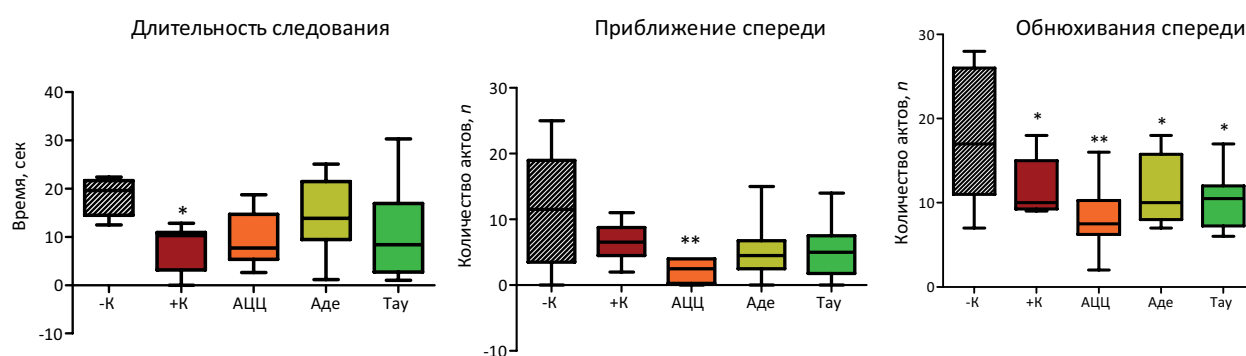


Рисунок 3 – Влияние применения ацетилцистеина, адеметионина и таурина в постинтоксикационной фазе на показатели коммуникативности при зоосоциальном взаимодействии у животных, перенесших интоксикацию этанолом

Примечание: -K – показатели у животных из группы отрицательного контроля; +K – показатели у животных из группы положительного контроля; АЦЦ – показатели у животных, которым вводили ацетилцистеин; Аде – показатели у животных, которым вводили адеметионин; Тау – показатели у животных, которым вводили таурин; * – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,05$; ** – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,01$; данные представлены в виде медианы, стандартного отклонения (ящик) и минимальных и максимальных значений (усы).

Таблица 1 – Результаты измерения показателей поведения, отражающих неврологический дефицит и нарушение зоосоциального взаимодействия

Компонент поведения	Отрицательный контроль	Положительный контроль	Ацетилцистеин	Адеметионин	Таурин
Тревожность	Количество актов замирания, <i>n</i>				
	13,75±2,964	22,50±5,210 (+63,64%)**	6,375±3,159 (-53,64%)###	12,75±9,588 (-7,27%)##	10,38±7,110 (-24,51%)##
	Количество актов короткого груминга, <i>n</i>				
	4,375±2,066	7,875±4,190 (+80%)	2,625±2,134 (-40%)*	3,875±2,850 (-11,43%)	5,500±4,928 (+25,71%)
Коммуникативность	Длительность следования, сек				
	18,38±3,752	8,046±4,696 (-56,22%)*	9,548±5,536 (-48,05%)	14,47±7,715 (-21,27%)	11,06±9,771 (-39,83%)
	Количество актов приближения спереди, <i>n</i>				
	11,50±8,635	6,625±2,825 (-42,39%)	2,250±1,753 (-80,43%)**	5,375±4,47 (-53,26%)	5,375±4,34 (-53,26%)
	Количество актов обнюхивания спереди, <i>n</i>				
	17,88±7,661	11,75±3,412 (-34,28%)*	8,125±4,051 (-54,56%)**	11,50±4,243 (-35,68%)*	10,38±3,503 (-41,95%)*
	Количество актов обнюхивания сбоку, <i>n</i>				
	7,875±2,357	6,000±1,604 (-23,81%)	6,875±2,031 (-12,70%)	6,250±3,196 (-20,63%)	9,250±2,550 (+17,46%)
	Количество актов обнюхивания ануса, <i>n</i>				
	10,63±6,391	6,375±3,815 (-40,03%)	4,125±1,458 (-61,19%)	5,750±4,950 (-45,91%)	6,625±4,838 (-37,68%)
	Количество актов обнюхивания хвоста, <i>n</i>				
	10,38±8,535	10,13±4,998 (-2,41%)	4,250±3,370 (-59,06%)	7,625±4,470 (-26,54%)	6,750±3,576 (-34,97%)
	Количество актов аллогруминга, <i>n</i>				
	1,000±0,5345	0,3750±0,7440 (-62,5%)	0,8750±0,8345 (-12,5%)	0,6250±0,7440 (-37,5%)	0,6250±0,9161 (-37,5%)
	Количество актов аутогруминга, <i>n</i>				
	3,750±2,493	1,750±1,389 (-53,33%)	3,875±2,031 (+3,33%)	3,250±1,982 (-13,33%)	5,250±5,392 (+40%)
Негативность	Количество актов избегания, <i>n</i>				
	2,500±1,195	4,125±1,553 (+65%)*	1,250±1,035 (-50%)###	3,250±1,488 (+30%)	2,250±1,165 (-10%)#
Исследовательское поведение	Количество вертикальных стоек у стенки, <i>n</i>				
	28,50±6,655	27,63±9,211 (-3,05%)	17,13±7,180 (-39,89%)	23,38±8,959 (-17,96%)	24,63±9,380 (-13,58%)
	Количество вертикальных стоек без опоры, <i>n</i>				
	27,00±8,401	9,375±4,749 (-65,28%***)	10,00±8,089 (-62,96%***)	16,63±9,724 (-38,41%)*	17,25±8,172 (-36,11%)*
Агрессивность	Количество актов приближения сбоку, <i>n</i>				
	3,125±1,808	1,125±0,991 (-64%)	2,375±1,685 (-24%)	2,375±1,598 (-24%)	1,500±1,309 (-52%)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем у животных из группы отрицательного контроля; ** – $p < 0,01$ при сравнении с показателем у животных из группы отрицательного контроля; *** – $p < 0,001$ при сравнении с показателем у животных из группы отрицательного контроля; # – $p < 0,05$ при сравнении с показателем у животных из группы положительного контроля; ## – $p < 0,01$ при сравнении с показателем у животных из группы положительного контроля; ### – $p < 0,001$ при сравнении с показателем у животных из группы положительного контроля; данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (процентное снижение).

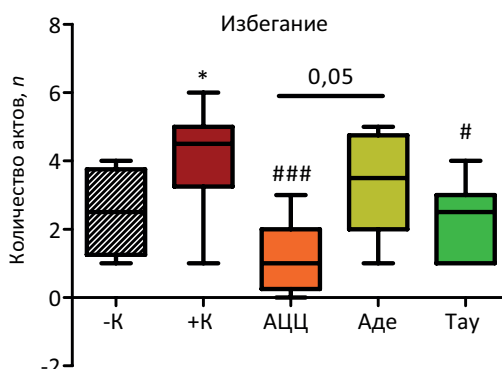


Рисунок 4 – Влияние применения ацетилцистеина, адemetионина и таурина в постинтоксикационной фазе на количество актов избегания зоосоциального взаимодействия у животных, перенесших интоксикацию этанолом

Примечание: -K – показатели у животных из группы отрицательного контроля; +K – показатели у животных из группы положительного контроля; АЦЦ – показатели у животных, которым вводили ацетилцистеин; Аде – показатели у животных, которым вводили адemetионин; Тау – показатели у животных, которым вводили таурин; * – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,05$; ### – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы положительного контроля при $p < 0,001$; сравниваемые группы обозначены горизонтальной линией; данные представлены в виде медианы, стандартного отклонения (ящик) и минимальных и максимальных значений (усы).

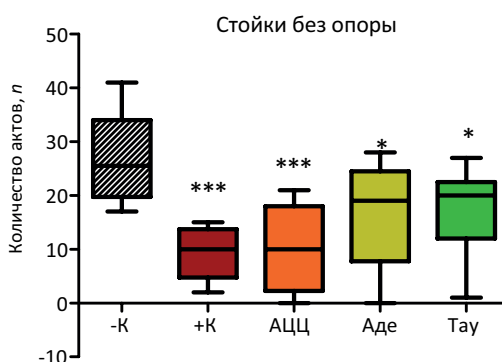


Рисунок 5 – Влияние применения ацетилцистеина, адemetионина и таурина в постинтоксикационной фазе на количество стоек без опоры при зоосоциальном взаимодействии у животных, перенесших интоксикацию этанолом

Примечание: -K – показатели у животных из группы отрицательного контроля; +K – показатели у животных из группы положительного контроля; АЦЦ – показатели у животных, которым вводили ацетилцистеин; Аде – показатели у животных, которым вводили адemetионин; Тау – показатели у животных, которым вводили таурин; * – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,05$; *** – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,001$; данные представлены в виде медианы, стандартного отклонения (ящик) и минимальных и максимальных значений (усы).

Количество актов приближения спереди у животных из групп отрицательного и положительного контроля составили $11,5 \pm 8,64$ и $6,63 \pm 2,83$ соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, алкоголизация не оказывала существенного или статистически значимого влияния на приближение спереди. Показатель у животных из группы ацетилцистеина оказался еще ниже, чем у животных из группы положительного контроля, и составил $2,25 \pm 1,75$ ($p < 0,01$ при сравнении с показателем у животных из группы отрицательного контроля). При этом количество актов обнюхивания спереди как оценка тревожности прошла валидацию. Показатели у животных из групп отрицательного и положительного контроля составили $17,88 \pm 7,66$ и $11,75 \pm 3,41$ актов ($p < 0,05$). Показатели у животных из опытных

групп были сопоставимы со средним показателем у животных из группы положительного контроля и составили $8,13 \pm 4,05$ ($p < 0,01$ при сравнении с интактными животными), $11,5 \pm 4,24$ и $10,38 \pm 3,5$ ($p < 0,05$ при сравнении с интактными животными в обоих случаях) актов для ацетилцистеина, адemetионина и таурина соответственно. Результаты оценки коммуникативности обобщены на рисунке 3.

Негативность (избегающее поведение)

Количество актов избегания, характеризующее негативность поведения у животных из групп отрицательного и положительного контроля составили $2,5 \pm 1,2$ и $4,13 \pm 1,55$ актов ($p < 0,05$). У животных из группы ацетилцистеина показатель был ниже, чем у животных из групп контроля, и составил

1,25±1,04 ($p < 0,001$ при сравнении с показателем у животных из группы положительного контроля). Показатель у животных из группы адеметионина занимал промежуточное положение между показателями у животных из обеих контрольных групп и не отличался статистически значимо ни от одного из них, составив 3,25±1,49 актов ($p > 0,05$, но $p < 0,05$ при сравнении с показателем у животных из группы ацетилцистеина). У животных, которым вводили таурин, средний показатель статистически значимо отличался от показателя у животных из группы положительного контроля ($p < 0,05$) и составил 2,25±1,17 актов. Результаты измерения количества актов избегания представлено на рисунке 4.

Исследовательская активность

Количество стоек без опоры у животных из групп отрицательного и положительного контроля составили 27±8,4 и 9,38±4,75 актов. У животных из групп ацетилцистеина, адеметионина и таурина показатели составили 10±8,09 ($p < 0,001$ при сравнении с отрицательным контролем), 16,63±9,72 и 17,25±8,17 ($p < 0,05$ при сравнении с отрицательным контролем). Результаты представлены на рисунке 5.

Среди показателей, оцениваемых в тесте зоосоциального поведения, валидацию прошли параметры, отражающие следующие компоненты поведения: тревожность (количество актов замирания), коммуникативность (следование, обнюхивания спереди), негативность (количество актов избегания) и исследовательское поведение (стойки без опоры).

Применение ацетилцистеина, адеметионина и таурина снижало количество актов замирания на 72, 43 и 54% соответственно, при сравнении с показателем в группе положительного контроля. Длительность следования за резидентом увеличилась на 19, 80 и 38% соответственно. Количество актов обнюхивания снижалось во всех группах лечения, но наибольшим было в группе ацетилцистеина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Средства метаболической терапии, обладающие антиоксидантными, гепато- и нейропротекторными свойствами, могут корректировать течение токсических нейропатий [30]. Выбор лекарственных средств для изучения был обусловлен наличием атома серы в молекуле адеметионина, ацетилцистеина и таурина и их способностью образовывать дисульфидные связи.

Ацетилцистеин — производное L-цистеина, являющееся прекурсором антиоксидантного трипептида глутатиона. Основой муколитического действия ацетилцистеина является способность разряжать дисульфидные связи мукопротеинов, что приводит к разжижению мокроты. Существуют основания полагать, что за счет антиоксидантных свойств ацетилцистеин может обладать антиапоптогенным эффектом [31–33]. Выдвинуто

предположение, что ацетилцистеин нормализует нейротрансмиссию глутамата в различных структурах мозга [34]. Использование ацетилцистеина для улучшения состояния после острой алкоголизации может иметь двойное действие — улучшение обработки веществ в печени и защитное действие на нервную систему, что помогает снизить желание употреблять АН.

Таурин — 2-аминосульфоновая кислота — сульфокислота, широко распространенная в живых организмах и участвующая во множестве метаболических процессов. Большинство млекопитающих, включая взрослых людей, способно к самостоятельному синтезу таурина. Они получают его непосредственно с пищей животного происхождения в количествах, достаточных для обеспечения метаболических потребностей⁵. Дефицит таурина наблюдается при различных заболеваниях, в особенности — при сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях. На фоне введения таурина животным с экспериментальным сахарным диабетом отмечено увеличение содержания гликогена в печени и повышение утилизации глюкозы мышцами [35]. Таурин может связываться с липидными гидроперекисями, которые нарушают целостность сосудистого эпителия, что предотвращает апоптоз клеток и развитие дисфункции эндотелия [36].

S-аденозилметионин, промежуточный продукт синтеза таурина, выполняет в организме роль переносчика метильных групп, что позволяет использовать его в качестве лекарственного средства для лечения как расстройств гепатобилиарной системы, так и некоторых видов депрессий [37–40].

В предыдущих исследованиях по изучению эффектов серосодержащих аминокислот в постинтоксикационном состоянии на биохимические показатели, мы установили, что ацетилцистеин, адеметионин и таурин восстанавливали работу печени, нормализуя уровни аспартатаминотрансферазы и глутатиона. При этом наиболее выраженное положительное влияние на эти параметры оказывал ацетилцистеин, снижая активность аспартатаминотрансферазы на 16% и увеличивая запасы глутатиона на 16% относительно показателей в группе положительного контроля. Адеметионин и таурин снижали активность аспартатаминотрансферазы на 9 и 11% соответственно. Оба лекарственных средства оказали явное положительное влияние на восстановление запасов глутатиона, увеличив их на 11% в обоих случаях [41].

В рамках оценки нейро- и гепатопротекторного действия серосодержащих аминокислот при состояниях, сопровождающихся снижением

⁵ Froger N. Taurine Deficiency and the Eye. Handbook of Nutrition, Diet and the Eye / V.R. Preedy, J. Sahel, S. Picaud. — Academic Press. — London: Elsevier, 2014. — Vol. 51. — P. 505–513. DOI: 10.1016/B978-0-12-401717-7.00051-4

запасов глутатиона ранее мы использовали спектр поведенческих оценок: «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Открытое поле», «Адгезивный тест», тест условной реакции пассивного избегания, «Водный лабиринт Морриса», а также шкалы Combs and D'Alecy и mNSS. Согласно результатам наших более ранних исследований [10], применение ацетилцистеина, адemetионина и таурина у крыс, перенесших острую алкогольную интоксикацию, частично корректирует поведенческие нарушения. Наиболее выраженный эффект оказал адemetионин, повышая средний балл Combs and D'Alecy относительно показателя у животных с экспериментальным ПС без лечения. Двигательная активность в тесте «Открытое поле» среди алкоголизированных животных также была наиболее высокой в группе адemetионина [10].

Поскольку подавление психоневрологических изменений у животных после острой алкоголизации совпало с увеличением количества запасов глутатиона в печени, мы заключили, что механизм действия всех исследуемых лекарственных средств опосредован гепатопротекторным действием.

Однако, ПС у человека – многофакторное состояние, поэтому был проведен тест зоосоциального взаимодействия, который позволил оценить компоненты поведения, не учитываемые вышеупомянутыми методиками. Несмотря на то, что валидацию прошли только тревожность, коммуникативность, негативность поведения и исследовательская активность, полученные для этих компонентов поведения результаты соотносятся с результатами стандартного поведенческого тестирования, внося дополнительные уточнения в имеющиеся представления о моделировании и лечении ПС в эксперименте *in vivo*.

Среди исследуемых соединений наиболее выраженным эффектом на коммуникативность обладал адemetионин, а ухудшал состояние ацетилцистеин, что предположительно связано с центральными эффектами адemetионина и таурина, которыми ацетилцистеин не обладает [23, 42, 43]. Ацетилцистеин существенно подавлял избегающее поведение, снижая количество актов избегания на 70% (против 21 и 45% в группе адemetионина и таурина), а также его введение привело к снижению количества актов замиранья. Таурин наиболее выраженно усиливал исследовательский компонент поведения. Введение таурина, адemetионина и ацетилцистеина

увеличивало количество вертикальных стоек без опоры на 84, 77 и 7% соответственно.

Постинтоксикационное состояние, помимо ранее обнаруженных анксиогенного эффекта и подавления исследовательской деятельности, нарушало коммуникацию животных, усиливая поведение, связанное с избеганием (негативность). Согласно результатам предыдущих экспериментальных серий, ацетилцистеин оказывал существенно более выраженное влияние на биохимический компонент постинтоксикационной психоневрологической недостаточности, чем адemetионин и таурин.

Согласно полученным в этой экспериментальной серии данным, серосодержащие аминокислоты, в первую очередь те, что обладали центральными эффектами, нормализовали функции нейронов, положительно влияя на сложное поведение крыс.

Ограничения исследования

Как упомянуто выше, ПС у человека характеризуется наличием 47 симптомов, все их смоделировать и оценить у животных невозможно. Исходя из этого, доклиническое изучение описанного состояния не позволяет напрямую экстраполировать полученные результаты на человека. Для разработки эффективной терапии ПС требуется проведение клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди исследуемых соединений наиболее выраженным эффектом на коммуникативность обладал адemetионин, а ухудшал состояние ацетилцистеин, что предположительно связано с центральными эффектами адemetионина и таурина, которыми ацетилцистеин не обладает. Ацетилцистеин существенно подавлял избегающее поведение, снижая количество актов избегания на 70% (против 21 и 45% в группе адemetионина и таурина), а также его введение привело к снижению количества актов замиранья. Таурин наиболее выраженно усиливал исследовательский компонент поведения. Введение таурина, адemetионина и ацетилцистеина увеличивало количество вертикальных стоек без опоры на 84, 77 и 7% соответственно.

С учетом данных, полученных в тесте зоосоциального взаимодействия, удалось уточнить, что вклад центральных эффектов адemetионина и таурина оказался больше, чем метаболических в контексте изученного состояния.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа была выполнена при грантовой поддержке Президента Российской Федерации по Соглашению о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с п. 4 ст. 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации (внутренний номер МК-3454.2019.7) № 075-15-2019-176 от 23.05.2019 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). В.И. Петров – идея проведения эксперимента, методология и научное руководство; Н.А. Осадченко, А.С. Тарасов, А.М. Доценко – обзор литературных источников, сбор материалов, проведение экспериментов, написание и редактирование статьи; Е.И. Морковин – поиск источников для литературного обзора, статистическая обработка результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- van Schroyen Lantman M., van de Loo A.J., Mackus M., Verster J.C. Development of a definition for the alcohol hangover: consumer descriptions and expert consensus // *Current Drug Abuse Reviews*. – 2016. – Vol. 9, No. 2. – P. 148–154. DOI: 10.2174/1874473710666170216125822
- Gunn C., Mackus M., Griffin C.A. systematic review of the next-day effects of heavy alcohol consumption on cognitive performance // *Addiction* (Abingdon, England). – 2018. – Vol. 113, No. 12. – P. 2182–2193. DOI: 10.1111/add.14404
- Palmer E.O.C., Arnoldy L., Ayre E. Proceeding of the 11th alcohol hangover research group meeting in Nadi, Fiji // *Proceedings*. – 2020. – Vol. 43, No. 1. – P. 1. DOI: 10.3390/proceedings2020043001
- Alford C., Broom C., Carver H. The impact of alcohol hangover on simulated driving performance during a 'commute to work'-zero and residual alcohol effects compared // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, No. 5. – P. 1435. DOI: 10.3390/jcm9051435
- Hartung B., Schwender H., Mindiashvili N. The effect of alcohol hangover on the ability to ride a bicycle // *International Journal of Legal Medicine*. – 2015. – Vol. 129, No. 4. – P. 751–758. DOI: 10.1007/s00414-015-1194-2
- Devenney L.E., Coyle K.B., Roth T., Verster J.C. Sleep after heavy alcohol consumption and physical activity levels during alcohol hangover // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, No. 5. – P. 752. DOI: 10.3390/jcm8050752
- Penning R., McKinney A., Verster J.C. Alcohol hangover symptoms and their contribution to the overall hangover severity // *Alcohol and Alcoholism* (Oxford, Oxfordshire). – 2012. – Vol. 47, No. 3. – P. 248–252. DOI: 10.1093/alcalc/ags029
- Karayadian A.G., Mac Laughlin M.A., Cutrera R.A. Estrogen blocks the protective action of melatonin in a behavioral model of ethanol-induced hangover in mice // *Physiology & Behavior*. – 2012. – Vol. 107, No. 2. – P. 181–186. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.07.003
- Combs D.J., D'Alecy L.G. Motor performance in rats exposed to severe forebrain ischemia: effect of fasting and 1,3-butanediol // *Stroke*. – 1987. – Vol. 18, No. 2. – P. 503–511. DOI: 10.1161/01.str.18.2.503
- Морковин Е.И., Осадченко Н.А., Кнышова Л.П. Влияние ацетилцистеина на психоневрологические показатели крыс после острой интоксикации этанолом // *Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета*. – 2019. – № 3 (71). – С. 110–115. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-110-1159480
- Морковин Е.И., Куркин Д.В., Тюренков И.Н. Оценка психоневрологического дефицита у грызунов: основные методы // *Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И. П. Павлова*. – 2018. – Т. 68, № 1. – С. 3–15. DOI: 10.7868/S004446771801001X
- Kurkin D.V., Morkovin E.I., Osadchenko N.A. N-acetylcysteine relieves neurologic signs of acute ethanol hangover in rats // *Research Results in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 7, No. 1. – P. 75–83. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.62622
- Kraeuter A.K., Guest P.C., Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior // *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.). – 2019. – No. 1916. – P. 99–103. DOI: 10.1007/978-1-4939-8994-2_9
- Jomova K., Raptova R., Alomar S.Y. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging // *Archives of toxicology*. – 2023. – Vol. 97, No. 10. – P. 2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9
- Kesidou E., Bitsina C., Chatzisotiriou A. N-acetylcysteine administration attenuates sensorimotor impairments following neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No. 24. – P. 16175. DOI: 10.3390/ijms232416175
- Coppersmith V., Hudgins S., Stoltzfus J., Stankewicz H. The use of N-acetylcysteine in the prevention of hangover: a randomized trial // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 13397. DOI: 10.1038/s41598-021-92676-0
- Ommati M.M., Heidari R., Ghanbarinejad V. Taurine treatment provides neuroprotection in a mouse model of manganism // *Biological Trace Element Research*. – 2019. – Vol. 190, No. 2. – P. 384–395. DOI: 10.1007/s12011-018-1552-2
- Prentice H., Gharibani P.M., Ma Z. Neuroprotective functions through inhibition of ER stress by taurine or taurine combination treatments in a rat stroke model // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – No. 975. – P. 193–205. DOI: 10.1007/978-94-024-1079-2_17
- Gupte R., Christian S., Keselman P. Evaluation of taurine neuroprotection in aged rats with traumatic brain injury // *Brain Imaging and Behavior*. – 2019. – Vol. 13, No. 2. – P. 461–471. DOI: 10.1007/s11682-018-9865-5
- Li F., Jiang H.X., Zhang H.K., Chen Q.X. TUG1 aggravates intracerebral hemorrhage injury by inhibiting angiogenesis in an miR-26a-dependent manner // *American Journal of Translational Research*. – 2023. – Vol. 15, No. 1. – P. 175–183.
- Kofler M., Schiefecker A., Ferger B. Cerebral taurine levels are associated with brain edema and delayed cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Neurocritical Care*. – 2015. – Vol. 23, No. 3. – P. 321–329. DOI: 10.1007/s12028-015-0140-y
- Mann S.P., Hill M.W. Activation and inactivation of striatal tyrosine hydroxylase: the effects of pH, ATP and cyclic AMP, S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine // *Biochemical Pharmacology*. – 1983. – Vol. 32, No. 22. – P. 3369–3374. DOI: 10.1016/0006-2952(83)90364-7
- Losada M. E., Rubio M. C. Acute effects of S-adenosyl-L-methionine on catecholaminergic central function // *European Journal of Pharmacology*. – 1989. – Vol. 163, No. 2–3. – P. 353–356. DOI: 10.1016/0014-2999(89)90205-7
- Куркин Д.В., Морковин Е.И., Осадченко Н.А., Кнышова Л.П., Бакулин Д.А., Абросимова Е.Е., Горбунова Ю.В., Тюренков И.Н. Коррекция психоневрологических проявлений алкогольного похмелья у крыс ацетилцистеином // *Фармация и фармакология*. – 2019. – Т. 7, № 5. – С. 291–299. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-291-299
- Vohra B.P., Hui X. Improvement of impaired memory in mice by taurine // *Neural Plast.* – 2000. – Vol. 7. – No. 4. – P. 245–259. DOI: 10.1155/NP.2000.245

26. SanMiguel N., López-Cruz L., Müller C.E., Salamone J.D., Correa M. Caffeine modulates voluntary alcohol intake in mice depending on the access conditions: Involvement of adenosine receptors and the role of individual differences // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2019. – Vol. 186. – P. 172789. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172789
27. Sehirli O., Tatlıdede E., Yüksel M., Erzik C., Cetinel S., Yeğen B.C., Sener G. Antioxidant effect of alpha-lipoic acid against ethanol-induced gastric mucosal erosion in rats // *Pharmacology.* – 2008. – Vol. 81. – No. 2. – P. 173–180. DOI: 10.1159/000111145
28. Петров В.И., Григорьев И.А., Горбунов С.Г. Методика исследования зоосоциального поведения крыс в психофармакологии // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1996. – Т. 59, № 4. – С. 65–69.
29. Jacobs G.H., Fenwick J.A., Williams G.A. Cone-based vision of rats for ultraviolet and visible lights // *The Journal of Experimental Biology.* – 2001. – Vol. 204, No. 14. – P. 2439–2446. DOI: 10.1242/jeb.204.14.2439
30. Agnes J.P., Dos Santos V.W., das Neves R.N. Antioxidants improve oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in tumor-bearing mice model: role of spinal cord oxidative stress and inflammation // *The Journal of Pain.* – 2021. – No. 8. – P. 996–1013. DOI: 10.1016/j.jpain.2021.03.142
31. Elsayed A., Elkomy A., Elkammar R. Synergistic protective effects of lycopene and N-acetylcysteine against cisplatin-induced hepatorenal toxicity in rats // *Scientific Reports.* – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 13979. DOI: 10.1038/s41598-021-93196-7
32. Liao C. Y., Wu T. C., Yang S. F., Chang J. T. Effects of NAC and gallic acid on the proliferation inhibition and induced death of lung cancer cells with different antioxidant capacities // *Molecules (Basel, Switzerland).* – 2021. – Vol. 27, No. 1. – P. 75. DOI: 10.3390/molecules27010075
33. Anastasi E., Scaramuzzino S., Viscardi M.F. Efficacy of n-acetylcysteine on endometriosis-related pain, size reduction of ovarian endometriomas, and fertility outcomes // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2023. – Vol. 20, No. 6. – P. 4686. DOI: 10.3390/ijerph20064686
34. Siemsen B.M., Denton A.R., Parrila-Carrero J. Heroin self-administration and extinction increase prelimbic cortical astrocyte-synapse proximity and alter dendritic spine morphometrics that are reversed by N-acetylcysteine // *Cells.* – 2023. – Vol. 12, No. 14. – P. 1812. DOI: 10.3390/cells12141812
35. Sun J., Guo F., Ran J. Bibliometric and visual analysis of global research on taurine, creatine, carnosine, and anserine with metabolic syndrome: from 1992 to 2022 // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, No. 15. – P. 3374. DOI: 10.3390/nu15153374
36. Анциферов М.Б. Роль таурина и его дефицита в организме человека и животных // *Фарматека.* – 2012. – Т. 16, № 249. – С. 60–78.
37. Saccarello A., Montarsolo P., Massardo I. Oral administration of S-adenosylmethionine (S-AMe) and lactobacillus plantarum HEAL9 improves the mild-to-moderate symptoms of depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *The Primary Care Companion for CNS Disorders.* – 2020. – Vol. 22, No. 3. – P. 19m02578. DOI: 10.4088/PCC.19m02578
38. Tillmann S., Happ D.F., Mikkelsen P.F. Behavioral and metabolic effects of S-adenosylmethionine and imipramine in the Flinders Sensitive Line rat model of depression // *Behavioural Brain Research.* – 2019. – No. 364. – P. 274–280. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.02.011
39. Ullah H., Di Minno A., Esposito C. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2022. – No. 156. – P. 113930. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113930
40. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review // *World journal of hepatology.* – 2020. – Vol. 12, No. 2. – P. 46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
41. Морковин Е.И., Осадченко Н.А., Куркин Д.В. Коррекция токсических эффектов этанола у крыс при помощи перорального введения ацетилцистеина // *Волгоградский Научно-Медицинский Журнал.* – 2019. – № 4. – С. 43–46.
42. Otero-Losada M.E., Rubio M.C. Acute changes in 5-HT metabolism after S-adenosyl-L-methionine administration // *General Pharmacology.* – 1989. – Vol. 20, No. 4. – P. 403–406. DOI: 10.1016/0306-3623(89)90186-9
43. Kirson D., Oleata C.S., Roberto M. Taurine suppression of central amygdala GABAergic inhibitory signaling via glycine receptors is disrupted in alcohol dependence // *Alcoholism, Clinical and Experimental Research.* – 2020. – Vol. 44, No. 2. – P. 445–454. DOI: 10.1111/acer.14252

АВТОРЫ

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Осадченко Назар Андреевич – очный аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7398-2186. E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com

Тарасов Александр Сергеевич – ассистент кафедры фундаментальной медицины и биологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; младший

научный сотрудник лаборатории нейрорепрогенеративных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8581-1595. E-mail: tarasov.pharm@ya.ru

Доценко Анна Михайловна – ассистент кафедры фундаментальной медицины и биологии, заочный аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3324-3351. E-mail: ev8278@mail.ru

Морковин Евгений Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией нейрорепрогенеративных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com