УДК 616.89-008.441.13-099-092.4:547.434.2

КОРРЕКЦИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛКОГОЛЬНОГО ПОХМЕЛЬЯ У КРЫС АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ

Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, Н.А. Осадченко, Л.П. Кнышова,
Д.А. Бакулин, Е.Е. Абросимова, Ю.В. Горбунова, И.Н. Тюренков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

E-mail: strannik986@mail.ru

Получено 30.09.2019

Рецензия (1) 17.10.2019

Рецензия (2) 21.10.2019

Принята к печати 25.10.2019

Разработка средств для устранения алкогольного похмелья важна для большого числа людей, в том числе связанных с выполнением ответственных и опасных видов работ. Тяжесть похмельного синдрома определяется токсическим действием ацетальдегида и скоростью его метаболизма, которая снижается при истощении запасов глутатиона, что приводит к утяжелению и пролонгации похмелья.

Цель. Экспериментальное обоснование применения ацетилцистеина в качестве предшественника глутатиона для снижения выраженности психоневрологических и когнитивных нарушений, возникающих на фоне алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах-самцах линии Wistar. Состояние «похмелья» моделировали путем однократного введения этанола (3 г/кг, в/б). После пробуждения животных разделяли на 2 группы: опытной группе однократно перорально вводили раствор ацетилцистеина (1 мг/кг), контрольной группе – физ. р-р. Интактной группе вводили физ. р-р. До лечения и спустя 3 часа поочередно оценивали уровень неврологического дефицита по шкале «Combs and D'Alecy», а также проводили тесты: Адгезивный тест, Открытое поле (ОП), УРПИ и лабиринт Морриса. После эвтаназии определяли уровень глутатиона в гомогенатах печени.

Результаты. У животных контрольной группы отмечались выраженные признаки психоневрологических и когнитивных нарушений, проявляющихся в низкой двигательной активности, нарушении мелкой моторики и когнитивных функций.

У животных, которым вводили ацетилцистеин, нарушения психоневрологических и когнитивной функций были менее выражены, что проявлялось в улучшении мелкой моторики в Адгезивном тесте, повышении двигательной активности в тесте ОП. В тестах лабиринт Морриса и УРПИ, в которых оценивают сохранность памятного следа, большее количество животных успешно решили задачу, а уровень глутатиона в печени отвечал физиологической норме.

Заключение. На фоне острой алкогольной интоксикации введение ацетилцистеина, способствует восстановлению содержания глутатиона в печени и приводит к снижению выраженности нарушений психоневрологических и когнитивной функций у экспериментальных животных.

Ключевые слова: этанол, постинтоксикационное состояние, похмелье, ацетилцистеин, крысы, доклинические исследования

Список сокращений: АТФ – аденозинтрифосфат; АЦЦ – ацетилцистеин; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; НАД – никотинамидадениндинуклеотид; ОП – Открытое поле; УРПИ – условная реакция пассивного избегания.

Для цитирования: Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, Н.А. Осадченко, Л.П. Кнышова, Д.А. Бакулин, Е.Е. Абросимова, Ю.В. Горбунова, И.Н. Тюренков. Коррекция психоневрологических проявлений алкогольного похмелья у крыс ацетилцистеином. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5):291-299. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-291-299

© Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, Н.А. Осадченко, Л.П. Кнышова, Д.А. Бакулин, Е.Е. Абросимова, Ю.В. Горбунова, И.Н. Тюренков, 2019

For citation: D.V. Kurkin, E.I. Morkovin, N.A. Osadchenko, L.P. Knyshova, D.A. Bakulin, E.E. Abrosimova, Yu.V. Gorbunova, I.N. Tyurenkov. Correction of psychological and neurological signs of alcohol hangover in rats with acetylcysteine. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5):291-299. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-291-299

CORRECTION OF PSYCHOLOGICAL AND NEUROLOGICAL SIGNS OF ALCOHOL HANGOVER IN RATS WITH ACETYLCYSTEINE

D.V. Kurkin, E.I. Morkovin, N.A. Osadchenko, L.P. Knyshova,
D.A. Bakulin, E.E. Abrosimova, Yu.V. Gorbunova, I.N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400131

E-mail: strannik986@mail.ru

Received 30 September 2019

Review (1) 17 October 2019

Review (2) 21 October 2019

Accepted: 25 October 2019

The development of medications to treat alcohol hangover is important for a large number of people, especially those, who perform responsible and dangerous types of work. The severity of the hangover syndrome is determined by the toxic effect of acetaldehyde and its metabolic rate, which decreases with the depletion of glutathione, worsening and prolonging the hangover.

The aim of the article is to provide an experimental basis for use of acetylcysteine as a precursor of glutathione in treatment of psychological, neurological and cognitive symptoms of ethanol hangover.

Materials and methods. The study was performed in male Wistar rats. The ethanol hangover was modeled via an acute ethanol injection (i.p., 3 g/kg). After awakening, the animals were divided into 2 groups, receiving acetylcysteine (p.o., 1 mg/kg) or saline. The intact group of the animals received saline only. Before and after acetylcysteine or saline administration, the animals were assessed according to Combs and D'Alecy scale. The adhesive test, the open field test, the passive avoidance test and Morris water maze test were also performed twice. The liver glutathione level was assessed in sacrificed animals.

Results. The control group animals showed signs of neurological deficits and cognitive impairment, including a decreased locomotion, motor deficits and a memory decline. The rats administered with acetylcysteine after the ethanol intoxication, had a less severe impairment associated with an improved performance in the adhesive test, Morris water maze test and the passive avoidance test, and demonstrated an increased locomotion in the open field test. The liver glutathione content in the animals treated with acetylcysteine, was comparable to the glutathione content in the liver of the animals not exposed to the ethanol intoxication.

Conclusion. Against the background of an acute ethanol intoxication, an oral administration of acetylcysteine in the rats, promoted an increase in liver glutathione levels and led to a decrease in severity of neurological and cognitive deficits in the animals.

Keywords: ethanol, post-toxic state, hangover, acetylcysteine, rat, preclinical study

Abbreviations: ATP – adenosine triphosphate; WHO – World Health Organization; NAD – nicotinamide adenine dinucleotide; OP – Open field.

ВВЕДЕНИЕ

Острое употребление больших количеств этилового спирта влечет глубокие негативные социально-экономические последствия. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США за 2010 г., экономические потери, обусловленные снижением производительности труда из-за употребления алкоголя, составили 179 миллиардов долларов. Несмотря на большие социально-экономические издержки и затраты медицинских служб на терапию похмельного синдрома и его последствий, эта проблема пользуется относительно небольшим интересом среди исследователей, в результате этот крайне распространённый симптомокомплекс в своём патогенезе до сих пор имеет много необъясненных аспектов. Для улучшения методов его профилактики или фармакотерапии, необходимо более глубокое понимание патологических процессов, которые протекают в организме при развитии подобного состояния [1,2].

В настоящее время этот синдром определяется как общий дискомфорт, возникающий после полного метаболизма ранее принятого алкоголя (т.е. в ситуации, когда алкоголь не может быть определён в крови). Психоневрологические нарушения, возникающие после употребления больших доз алкоголя, представляют собой не устойчивое состояние организма, а развивающийся и медленно угасающий процесс, что особенно важно учитывать людям, профессиональная деятельность которых требует внимания и скорости принятия решений с риском возникновения угрожающих ситуаций (например, водители и операторы сложных механизмов) [3]. Наличие похмелья стороннему человеку трудно обнаружить и отличить от симптомов некоторых заболеваний (головная боль напряжения, пищевое отравление, артериальная гипертензия), что при определенных условиях может представлять угрозу для окружающих. В частности, профессиональные водители, нахо-

дящиеся в состоянии посталкогольной интоксикации совершают значительно больше серьёзных ошибок при вождении в симуляционных условиях (на симуляторе автомобиля), чаще и на большую величину превышают скорость, игнорируют дорожные знаки и указатели, не замечают резко возникающие помехи, медленнее и/или неадекватно реагируют при возникновении аварийно-опасных ситуаций [4,5]. Важно отметить, что в подобном состоянии часто повышается раздражительность и агрессивность, что может быть связано с выраженным болевым синдромом и/или повышением уровня тестостерона, что было отмечено в некоторых исследованиях [6, 7], метаболизм которого происходит в печени и может изменяться с истощением внутриклеточных субстратов, вызванных поэтапным и интенсивным процессом биотрансформации, вначале алкоголя, а затем его метаболитов. Похмелье характеризуется развитием комплекса негативных симптомов наиболее распространёнными из которых являются: головная боль, тошнота, рвота, диарея, озноб, лихорадка, сонливость, тремор, раздражительность, агрессивность [8]. В коллективах, сотрудники которых на условиях анонимности сообщали о выполнении служебных обязанностей в состоянии на утро после употребления больших доз алкоголя, чаще возникали межличностные конфликты, а общая производительность труда была низкой [9].

Употребление этанола, это пример добровольного, в значительной степени бесконтрольного, применения самого распространённого и, вероятно, наиболее изученного психотропного средства [10]. При массе стрессогенных факторов современной жизни антидепрессанты, психостимулирующие, растормаживающие и гедонические эффекты этилового спирта часто становятся причиной злоупотребления. Хотя алкоголь часто употребляется в дозах, вызывающих похмелье, универсальные признаки, позволившие бы определить группу риска, отсутствуют. По этой причине негативные явления, связанные с его употреблением могут возникнуть у абсолютно любого человека (вне зависимости от его социального, финансового или правового статуса, ментального и физического уровня развития).

В соответствии с результатами некоторых социологических исследований, 75% людей, которые употребляли алкогольные напитки до состояния опьянения, пережили похмелье хотя бы один раз, 15% опрошенных отметили, что последний подобный эпизод у них был в предыдущем месяце. Около 50% лиц, постоянно употребляющих этанол (те, кто потребляет один или два напитка в день, один напиток – эквивалент по дозе 50 г чистого алкоголя [11]), имеют привычное похмелье. Среди людей, открыто сообщающих о факте частого употребления этилового спирта, 40% заявляют, что психоневрологические постинтоксикационные последствия у них возникают

ежемесячно или чаще. У больных алкоголизмом их распространённость ниже и составляет 20–25%. До 87% студентов университетов в течение года испытывают один или более эпизодов похмелья, при этом в многочисленных исследованиях доказано негативное влияние этого симптомокомплекса на когнитивную деятельность [12].

Фармакотерапия является единственным эффективным способом устранения последствий острого чрезмерного употребления алкогольных напитков, однако современный фармацевтический рынок располагает ограниченным количеством лекарственных препаратов для профилактики и лечения данного состояния [13]. Ситуация осложняется не только отсутствием согласованных мнений профессионального сообщества относительно патогенеза похмелья, но и трудностями, возникающими при инициации и проведении доклинических исследований.

Одним из перспективных направлений в терапии похмелья является разработка средств, ускоряющих метаболизм ацетальдегида. Среди соединений, обладающих подобным действием, можно выделить ацетилцистеин, который является предшественником глутатиона, важнейшего регулятора окислительно-восстановительных процессов в клетках, в том числе и в гепатоцитах. Этиловый спирт метаболизируется до ацетальдегида, оказывающего общетоксическое действие, проявлением которого и является похмелье. Глутатион инактивирует свободные радикалы кислорода, образующиеся в митохондриях гепатоцитов в процессах их функционирования, образование которых зависит от интенсивности течения окислительно-восстановительных реакций. Поскольку метаболизм алкоголя протекает в несколько стадий (алкоголь – ацетальдегид – уксусная кислота) гепатоциты длительное время пребывают в условиях интенсификации метаболических процессов, когда в организм человека попадает большое его количество, что сопровождается образованием большого числа активных форм кислорода и реактивных метаболитов, инактивируемых глутатионом. В подобной ситуации не исключено замедление метаболизма ацетальдегида из-за возникшего истощения запасов восстановленного глутатиона, поэтому применение веществ, способных повышать содержание последнего, может способствовать активизации естественных детоксикационных систем, ускорить метаболизм ацетальдегида и облегчить похмельный синдром. Перспективным может стать применение с данной целью ацетилцистеина, который способен повышать содержание восстановленного глутатиона [14].

ЦЕЛЬЮ данного исследования стало экспериментальное обоснование применения ацетилцистеина в качестве предшественника глутатиона для снижения выраженности психоневрологических и когнитивных нарушений, возникающих на фоне острой алкогольной интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Все эксперименты были выполнены в соответствии с законодательством Российской Федерации и техническими стандартами Евразийского Экономического Союза по надлежащей лабораторной практике (ГОСТ Р 53434-2009, ГОСТ Р 51000.4-2011). Протокол исследования одобрен Региональным независимым этическим комитетом, регистрационный номер: ИРБ 00005839 IORG 0004900 (ONRP), о чем свидетельствует выписка из протокола №132 от 20 мая 2019 г. Заседания Комиссии по экспертизе исследования Регионального этического комитета при ФГБОУ ВО ВолгГМУ.

Работу выполнили на самцах крыс линии *Wistar* (масса тела 300-350 г, питомник ФГУП «ПЛЖ «Рапполово»). После поступления из питомника животных помещали на карантин длительностью 14 дней в виварий ВолгГМУ, в помещении которого крысы содержались на протяжении эксперимента. Крыс содержали при $20 \pm 2^\circ\text{C}$ в условиях 40–60% влажности в условиях сменяющегося цикла день/ночь (12/12 ч) с неограниченным доступом к корму и воде.

Дизайн исследования

До моделирования алкогольной интоксикации все крысы предварительно были обучены навыку поиска затопленной платформы в водном лабиринте Морриса, а также навыку пассивного избегания в тесте УРПИ (обучение в лабиринте Морриса заняло 4 предшествующих дня, а обучение и контрольное воспроизведение в УРПИ – 2 дня).

Животных распределили на 3 группы по 10 особей:

1. Интактная группа – физиологический раствор (15 мл/кг в/б и 5 мл/кг *per os*)
2. Контрольная группа – этанол (3 г/кг) + физиологический раствор (5 мл/кг);
3. Опытная группа – этанол (3 г/кг) + ацетилцистеин (1 г/кг);

Крысам из первой группы (интактная группа) вводили физиологический раствор (в/б и *per os*). Крысам контрольной и опытной группы однократно вводили 20% водный раствор этанола в дозе 3 г/кг (в/б), а затем (после пробуждения и фиксации исходных параметров) однократно вводили соответственно физиологический раствор (ООО «Гематек», РФ) или водный раствор ацетилцистеина (ЗАО «Сандоз», РФ) в дозе 1 г/кг (*per os*). Объем растворов при внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении составлял 15 и 5 мл/кг соответственно.

После введения этанола у животных регистрировали латентный период потери установочного рефлекса (способности вставать и опираться на конечности после переворота на спину) [15]. Продолжительность сна у животных составляла $8 \text{ ч} \pm 30 \text{ мин}$.

В течение 30 минут после пробуждения у животных оценивали исходный уровень психоневрологическо-

го и когнитивного дефицита с использованием шкалы «Combs and D'Alecy» и тестов: Адгезивный тест, Открытое поле, УРПИ и лабиринт Морриса. Затем крысам внутрижелудочно (в соответствии с группой) вводили ацетилцистеин или физиологический раствор. Животных, которые не просыпались спустя 8 часов 30 минут после введения этанола, исключали из эксперимента.

Спустя 3 часа тесты повторяли: неврологический дефицит оценивали по балльной шкале «Combs and D'Alecy» [16], в Адгезивном тесте у животных фиксировали скорость обнаружения и удаления инородного предмета незаметно закреплённого на волярной поверхности передних лап (длительность теста: 3 мин) [17], в Открытом поле оценивали двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность [18], а также оценивали когнитивную функцию: учитывали латентный период захода в тёмный отсек установки УРПИ [18] и скорость нахождения площадки в водном лабиринте Морриса [19].

После эвтаназии (декапитация под наркозом золетилом/ксилазином в дозе 20/8 мг/кг) у животных отбирали образцы тканей печени для последующего анализа. Концентрацию восстановленного глутатиона измеряли в реакции восстановления 5,5-дитиобис-(2-нитробензойной кислоты) [20]. Все реакции проводили в трипликатах.

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 (если не указано иное). Для оценки различий категориальных данных использовали критерий хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После внутрибрюшинного введения этанола подопытные крысы засыпали в течение нескольких минут и их сон длился в среднем 8 часов ± 30 минут. По времени наступления и продолжительности сна все отобранные в эксперимент животные были сопоставимы.

Постинтоксикационное состояние животных характеризовалось угнетённым поведением, они были вялые и медленно двигались, отмечалась выраженная сонливость (животные чаще пребывали в клетке с закрытыми глазами, прикосновение к ним вызывало определённую реакцию, сопровождающую непродолжительным движением). Всё это нашло отражение при проведении теста Открытое поле, в котором у животных отмечалась низкая ориентировочно-исследовательская и двигательная активность.

Рисунок 1 – Влияние ацетилцистеина на показатели ориентировочно-исследовательской (А) и двигательной (Б) активности в тесте открытое поле у крыс после острой алкогольной интоксикации

Примечание: * – $p < 0,05$ однофакторный дисперсионный анализ с пост-тестом Ньюмена-Кеулса; сравниваемые выборки обозначены линиями; ориентировочно-исследовательская активность – сумма числа актов стояк и количества обследованных отверстий-норок; двигательная активность – количество пересеченных секторов установки.

Рисунок 2 – Влияние ацетилцистеина на неврологический дефицит по шкале Combs and D' Alecy (А) и время снятия инородного предмета с волярной поверхности передних лап (Б) у крыс после острой алкогольной интоксикации

Примечание: * – $p < 0,05$ однофакторный дисперсионный анализ с пост-тестом Ньюмена-Кеулса; # – $p < 0,05$ критерий хи-квадрат; % – количество животных в группе снявших инородный предмет с одной из лап; сравниваемые выборки обозначены линиями.

Рисунок 3 – Влияние ацетилцистеина на латентный период нахождения площадки в лабиринте Морриса, количество животных, нашедших площадку (А; в %); латентный период захода в темный отсек установки УРПИ и количество животных, не зашедших в него (Б) после острой алкогольной интоксикации

Примечание: * – $p < 0,05$ однофакторный дисперсионный анализ с пост-тестом Ньюмена-Кеулса; % – количество животных нашедших площадку; сравниваемые выборки обозначены линиями.

Рисунок 4 – Влияние однократного перорального введения ацетилцистеина на содержание глутатиона в гомогенатах печени крыс, после острой алкогольной интоксикации

Примечание: Физ. р-р – физиологический раствор; Эт.+АЦЦ – этанол и ацетилцистеин; Эт.+Физ. р-р – этанол и физиологический раствор; данные представлены в виде усредненных индивидуальных значений ($n = 3$ в каждой из точек), среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего арифметического; *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно (однофакторный дисперсионный анализ с пост-тестом Ньюмена-Кеулса); сравниваемые выборки обозначены горизонтальными линиями.

Через 3 часа после проведения терапии в контрольной группе сохранились низкие показатели в тесте Открытое поле в то время, как у животных, которым перорально ввели водный раствор ацетилцистеина двигательная и ориентировочно-исследовательская активности оказались значительно выше (Рисунок 1). Таким образом, у животных, которым вводили ацетилцистеин, наблюдалось быстрое восстановление локомоторной и исследовательской активности после алкогольной интоксикации.

При оценке неврологического дефицита по шкале «Combs and D' Alecy» после пробуждения у животных отмечали симптомы тяжелого психоневрологического дефицита, выраженность которых снизилась через 3 часа после перорального введения физиологического раствора и значительно уменьшились после введения ацетилцистеина (Рисунок 2, А).

При оценке сенсорно-моторной функции в адгезивном тесте, после пробуждения животные не реагировали на инородный предмет, закрепленный на волярной поверхности их лап. Через 3 часа после первого тестирования и проведения лечения у животных, перенесших острое алкогольное отравление пероральное введение физиологического раствора не улучшало их сенсорно-моторную функцию поскольку только 2 из 10 животных были способны удалить стикер (как минимум с одной лапы), в то время как в группе, получавшей ацетилцистеин 7 из 10 животных обнаружили и удалили инородный предмет минимум с одной лапы ($p < 0,05$) и сделали это значительно ($p < 0,05$) быстрее, чем в предыдущий раз (Рисунок 2, Б).

Все животные в течение 4 дней перед внутрибрюшинным введением алкоголя обучались навыку поиска затопленной площадки в водном лабиринте

Морриса, а за 2 дня до алкоголизации у них формировался условный рефлекс пассивного избегания темного отсека установки УРПИ. Все крысы после пробуждения, находящиеся в состоянии, которое возможно трактовать как похмелье, в одинаковой степени плохо помнили место расположения площадки в водном лабиринте Морриса (Рисунок 3, А). В установке УРПИ эти животные демонстрировали крайне низкую двигательную активность, пребывая в одном из углов, практически не исследуя её внутреннее пространство, поэтому объективно оценить сохранность их мнестической функции в тесте УРПИ после пробуждения довольно трудно.

При тестировании спустя 3 часа после проведения лечения было отмечено, что пероральное введение физиологического раствора практически не влияло на результаты поведения животных в водном лабиринте Морриса и на сохранность условного рефлекса в УРПИ, в то время как крысы, которым ввели ацетилцистеин значительно быстрее и в большем количестве находили площадку в водном лабиринте Морриса и избегали посещения темного отсека в тесте УРПИ (Рисунок 3А, Б). По результатам тестирования крыс в водном лабиринте Морриса и тесте УРПИ можно сделать вывод о том, что острое введение больших доз алкоголя животным вызывает у них выраженное нарушение памяти, что в значительной степени нивелируется введением ацетилцистеина.

На завершающем этапе исследования после эвтаназии производили забор образцов тканей печени для определения содержания глутатиона. У крыс из контрольной группы, которым вводили этанол и физиологический раствор, содержание глутатиона в гомогенатах печени достигли $96,5 \pm 3,11$ мг/г ткани (против $117,4 \pm 2,95$ мг/г ткани у интактных живот-

ных; $p < 0,0001$). У крыс, которым вводили ацетилцистеин, содержание глутатиона ($111,4 \pm 3,52$ мг/г ткани) было лишь незначительно ниже, чем у животных интактной группы и значительно выше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$; Рисунок 4). Таким образом, однократное введение ацетилцистеина повышало содержание восстановленного глутатиона в печени и, вероятно, способствовало снижению выраженности алкогольной интоксикации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Употребление алкоголя в современном обществе очень распространено ввиду увеличения стрессогенной нагрузки и доступности алкоголя. Похмелье – частое нежелательное явление, сопровождающее прием алкогольных напитков, который, несмотря на распространённость, редко входит в круг интересов медицинской науки. Есть несколько социальных и клинических негативных последствий, связанных с появлением похмелья, таких как экономические затраты, связанные с неэффективной работой или учебой [1, 2].

Окисление этанола под действием алкогольдегидрогеназы приводит к образованию ацетальдегида, который превращается в ацетат; обе эти последовательные и потом параллельные реакции уменьшают никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и увеличивают концентрацию НАДН, снижая количество восстановленного глутатиона [21]. Повышение НАДН вызывает ряд метаболических нарушений, включая гиперлактацедемию, которая способствует ацидозу и снижает экскрецию мочевой кислоты с мочой. Это приводит к вторичной гиперурикемии, которая усугубляется вызванным алкоголем кетозом и усиливает ацетат-опосредованный распад АТФ. НАДН также препятствует глюконеогенезу, тем самым способствуя гипогликемии, повышает уровень α -глицерофосфата, ингибирует цикл Кребса и окисление жирных кислот. Ингибирование окисления жирных кислот способствует стеатозу и гиперлипидемии с участием всех классов липидов. Ацетальдегид оказывает прямое токсическое действие на клетку и её органеллы, препятствует восстановлению алкилированных нуклеопротеинов, снижает активность ключевых ферментов и заметно снижает эффективность метаболизма кислорода в митохондриях. Кроме того, ацетальдегид способствует гибели клеток, истощая уровень восстановленного глутатиона, вызывая перекисное окисление липидов и увеличение токсического эффекта свободных радикалов кислорода. Связываясь с тубулином микротрубочек, ацетальдегид блокирует секрецию белков. Увеличение количества белка, липидов, воды и электролитов вызывает увеличение размеров гепатоцитов. Ацетальдегид-белковые аддукты способствуют производству коллагена и могут действовать как неоантигены, которые стимулируют иммунный ответ. Этанол подавляет синтез восста-

новленного глутатиона, потеря этого соединения в митохондриях печени способствует повреждению органелл гепатоцитов и снижению их эффективности в отношении утилизации ксенобиотиков [21, 22].

Ацетилцистеин был первоначально запатентован в 1960 году и лицензирован для использования в 1968 году. Он включен в Список основных лекарственных средств ВОЗ, наиболее эффективных и безопасных лекарств, необходимых в системе здравоохранения в качестве препарата применяемого при передозировке парацетамола и для проведения муколитической терапии [23]. Это соединение выступает в роли предшественника L-цистеина, из которого образуется антиоксидант глутатион. Глутатион содержит пептидную связь между аминокислотой цистеина и карбоксильной группой боковой цепи глутамата. Значение глутатиона в клетке определяется его антиоксидантными свойствами. Фактически глутатион не только защищает клетку от токсичных свободных радикалов, но и в целом определяет окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной среды. В клетке тиоловые группы находятся в восстановленном состоянии в концентрации около 5 ммоль/л. Фактически такая высокая концентрация глутатиона в клетке приводит к тому, что он восстанавливает любую дисульфидную связь, образующуюся между остатками цистеина внутриклеточных белков. Это сопровождается окислением восстановленной формы глутатиона. Восстанавливается окисленный глутатион под действием фермента глутатионредуктазы, который постоянно находится в клетке в активном состоянии и индуцируется при окислительном стрессе. Соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона в клетке является одним из важнейших параметров, который определяет уровень окислительного стресса, который нарастает в период употребления алкоголя и развития похмелья [22, 24].

Введение ацетилцистеина способствует пополнению запасов глутатиона, который не только выполняет важнейшую функцию по обезвреживанию активных форм кислорода, но и вместе с окисленным глутатионом и S-нитрозоглутатионом связывается с сайтом распознавания глутамата рецепторов NMDA и AMPA (через их γ -глутамильные фрагменты) и может являться эндогенным нейромодулятором. При миллимолярных концентрациях они также могут модулировать окислительно-восстановительное состояние рецепторного комплекса NMDA [25].

Глутатион модулирует рецептор NMDA, воздействуя на окислительно-восстановительный сайт. L-цистеин также служит предшественником цистина, который, в свою очередь, служит субстратом для антипортера цистина-глутамата на астроцитах, следовательно, увеличивает выброс глутамата во внеклеточное пространство, где он действует на рецепторы mGluR 2/3, а при более высоких дозах ацетилцисте-

ина – mGluR 5 [26], что важно, поскольку похмельный синдром сопровождается депрессией нейромедиаторов, восстановление баланса которых может способствовать скорейшему восстановлению нейрокognитивных функций. Ацетилцистеин оказывает некоторые противовоспалительные эффекты, возможно, посредством ингибирования транскрипционного фактора NF-κB и модуляции синтеза цитокинов [27].

Основываясь на данных, полученных в доклинических и ограниченных клинических исследованиях, ацетилцистеин, по-видимому, нормализует нейротрансмиссию глутамата в прилежащее ядро и другие структуры мозга, частично за счет усиления экспрессии возбуждающего переносчика аминокислот 2, известного как переносчик глутамата 1 у лиц с зависимостью. У взрослых людей с кокаиновой зависимостью ацетилцистеин модулирует нейротрансмиссию глутамата, чего не наблюдается у людей без зависимости [28]. Это исследование, в совокупности с представленными данными, позволяет предположить, что применение ацетилцистеина с целью улучшения самочувствия при похмелье может оказывать

двойное действие, с одной стороны облегчая метаболизм ксенобиотиков в печени, а с другой оказывая нейропротекторное и активирующее действие, способствуя снижению тяги к алкоголю. Ацетилцистеин, действующий как модулятор нейротрансмиссии глутамата и дофамина, обладающий выраженным антиоксидантным эффектом, представляет собой перспективное соединение для дальнейшей разработки лекарственных средств, предназначенных для коррекции постинтоксикационного состояния, вызванного употреблением высоких доз этанола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне острой алкогольной интоксикации введение ацетилцистеина, способствует восстановлению содержания глутатиона в печени и приводит к снижению выраженности нарушений психоневрологических и когнитивной функций у экспериментальных животных. Результаты исследования указывают на перспективность применения ацетилцистеина с целью устранения выраженности похмельного синдрома.

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.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mackus M., Adams S., Barzilay A., Benson S., Blau L., Iversen J., Johnson S.J., Keshavarzian A., Scholey A., Smith G.S., Trela C., Vatsalya V., Verster J.C. Proceeding of the 8th Alcohol Hangover Research Group Meeting. Curr Drug Abuse Rev. 2016. V. 9, N 2. P. 106–112. doi: 10.2174/1874473709666161229121527.
2. Penning R., McKinney A., Verster J.C. Alcohol hangover symptoms and their contribution to the overall hangover severity. Alcohol Alcohol. 2012. V. 47, N 3. P. 248–252. doi: 10.1093/alcalc/ags029.
3. Devenney L.E., Coyle K.B., Verster J.C. Memory and attention during an alcohol hangover. Hum Psychopharmacol. 2019. V. 34, N 4. P. e2701. doi: 10.1002/hup.2701.
4. Grange J.A., Stephens R., Jones K., Owen L. The effect of alcohol hangover on choice response time. J Psychopharmacol. 2016 V. 30, N 7. P. 654–661. doi: 10.1177/0269881116645299.
5. Verster J.C., Bervoets A.C., de Klerk S., Vreman R.A., Olivier B., Roth T., Brookhuis K.A. Effects of alcohol hangover on simulated highway driving performance. Psychopharmacology (Berl). 2014 V. 231, N 15. P. 2999–3008. doi: 10.1007/s00213-014-3474-3479.
6. Sarkola T., Eriksson C.J. Testosterone increases in men after a low dose of alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2003. V. 27, N 4. P. 682–685. doi: 10.1097/01.alc.0000060526.43976.68
7. Alomary A.A., Vallée M., O'Dell L.E., Koob G.F., Purdy R.H., Fitzgerald R.L. Acutely administered ethanol participates in testosterone synthesis and increases testosterone in rat brain. Alcohol Clin Exp Res. 2003. V. 27, N 1. P. 38–43. doi: 10.1097/01.alc.0000047304.28550.4f
8. Penning R., McKinney A., Bus L.D., Olivier B., Slot K., Verster J.C. Measurement of alcohol hangover severity: development of the Alcohol Hangover Severity Scale (AHSS). Psychopharmacology (Berl). 2013. V. 225, N 4. P. 803–810. doi: 10.1007/s00213-012-2866-y.
9. Thørrisen M.M., Bonsaksen T., Hashemi N., Kjekshus I., van Mechelen W., Aas R.W. Association between alcohol consumption and impaired work performance (presenteeism): a systematic review. BMJ Open. 2019. V. 9, N 7. P. e029184. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029184.
10. Swift R., Davidson D. Alcohol hangover: mechanisms and mediators. Alcohol Health Res World. 1998. V. 22, N 1. P. 54–60.
11. Labhart F., Livingston M., Engels R., Kuntsche E. After how many drinks does someone experience acute consequences-determining thresholds for binge drinking based on two event-level studies. Addiction. 2018. V. 113, N 12. P. 2235–2244. doi: 10.1111/add.14370.
12. Lam T., Liang W., Chikritzhs T., Allsop S. Alcohol and other drug use at school leavers' celebrations. J Public Health

- (Oxf). 2014. V. 36, N 3. P. 408-416. doi: 10.1093/pubmed/fdt087.
13. Verster J.C., Penning R. Treatment and prevention of alcohol hangover. *Curr Drug Abuse Rev.* 2010. V. 3, N 2. P. 103–109. doi: 10.2174/1874473711003020103
 14. Green J.L., Heard K.J., Reynolds K.M., Albert D. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: a systematic review and meta-analysis. *West J Emerg Med.* 2013. V. 14, N 3. P. 218–226. doi: 10.5811/westjem.2012.4.6885.
 15. 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. V. 68, N 1. P. 3–15. doi: 10.7868/s004446771801001x
 16. 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. V. 18, N 2. P. 503–511.
 17. Bouet V., Boulouard M., Toutain J., Divoux D., Bernaudin M., Schumann-Bard P., Freret T. The adhesive removal test: a sensitive method to assess sensorimotor deficits in mice. *Nat Protoc.* 2009. V. 4, N 10. P. 1560–1564. doi: 10.1038/nprot.2009.125
 18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А.Н. Миронова. Ч. 1. М.: ГрифиК, 2012. 944 с.
 19. Vorhees C.V., Williams M.T. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc.* 2006. V. 1, N 2. P. 848–858. doi: 10.1038/nprot.2006.116.
 20. Shaik I.H., Mehvar R. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: Application to the rat liver and bile samples. *Anal Bioanal Chem.* 2006. V. 385, N 1. P. 105–113. doi: 10.1007/s00216-006-0375-8.
 21. Cederbaum A.I. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012. V. 16, N 4. P. 667–685. doi: 10.1016/j.cld.2012.08.002.
 22. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther.* 2014. V. 141, N 2. P. 150–159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
 23. Green J.L., Heard K.J., Reynolds K.M., Albert D. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: a systematic review and meta-analysis. *West J Emerg Med.* 2013. V. 14, N 3. P. 218–226. doi: 10.5811/westjem.2012.4.6885.
 24. Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* 2018. V. 52, N 7. P. 751–762. doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.
 25. Oja S.S., Janáky R., Varga V., Saransaari P. Modulation of glutamate receptor functions by glutathione. *Neurochem Int.* 2000. V. 37, N 2–3. P. 299–306. doi: 10.1016/s0197-0186(00)00031-0
 26. Chen H.H., Stoker A., Markou A. The glutamatergic compounds sarcosine and N-acetylcysteine ameliorate prepulse inhibition deficits in metabotropic glutamate 5 receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2010. V. 209, N 4. P. 343–350. doi: 10.1007/s00213-010-1802-2.
 27. Paterson R.L., Galley H.F., Webster N.R. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor-kappa B activation, interleukin-6, interleukin-8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2003. V. 31, N 11. P. 2574–2578. doi: 10.1097/01.ccm.0000089945.69588.18
 28. Kupchik Y.M., Moussawi K., Tang X.C., Wang X., Kalivas B.C., Kolokithas R., Ogburn K.B., Kalivas P.W. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biol Psychiatry.* 2012. V. 71, N 11. P. 978–986. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.024.

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ВолгГМУ, заведующий Межкафедральным центром отработки практических навыков и НИР фармацевтического факультета ВолгГМУ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1116-3425>. E-mail: stran-nik986@mail.ru

Морковин Евгений Игоревич – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией нейропсихофармакологии НЦИЛС ВолгГМУ, старший научный сотрудник лаборатории геномных и протеомных исследований ВМНЦ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7119-3546>. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Осадченко Назар Андреевич – студент-исследователь, 6 курс медико-биологического факультета ВолгГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7398-2186>. E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com

Кнышова Лилия Петровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейропсихофармакологии НЦИЛС ВолгГМУ, младший научный сотрудник лаборатории геномных и

протеомных исследований ВМНЦ. E-mail: knyshova-liliya@inbox.ru.

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ВолгГМУ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>. E-mail: mbfdoc@gmail.com

Абросимова Елизавета Евгеньевна – студент-исследователь, 6 курс медико-биологического факультета ВолгГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6472-6906>. E-mail: abrosimiva.volgmed@gmail.com

Горбунова Юлия Васильевна – делопроизводитель кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1116-3425>. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

Тюренков Иван Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ВолгГМУ, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>. E-mail: fibfuv@mail.ru