

Осадченко Назар Андреевич

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ
(АДЕМЕТИОНИНА, АЦЕТИЛЦИСТЕИНА, ТАУРИНА) И ИХ КОМБИНАЦИЙ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ ИНТОКСИКАЦИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Научный руководитель: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, **Петров Владимир Иванович**

Официальные оппоненты:

Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии

Суханов Илья Михайлович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией фармакологии поведения Института фармакологии им. А.В.Вальдмана

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ ч. на заседании Диссертационного Совета 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России по адресу 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Употребление алкоголя в современном обществе очень распространено ввиду увеличения стрессогенной нагрузки и доступности алкоголя. Похмельный синдром – частое нежелательное явление, сопровождающее прием алкогольных напитков. Несмотря на распространенность, похмельный синдром редко входит в круг интересов медицинской науки, что имеет экономические последствия, возникающие из-за снижения эффективности работы и обучения [Maskus и др., 2017; Penning, McKinney, Verster, 2012]. Постинтоксикационное состояние является первичной медицинской проблемой для лиц, употребляющих алкоголь в небольших и умеренных количествах (до 100 г чистого алкоголя в день). Похмельный синдром также выступает частой причиной профессионального и бытового травматизма в результате замедления моторики и снижения внимания [Alford и др., 2020].

Официальная заболеваемость алкоголизмом в России в 2022 г. составила 1051400 человек (717,9 на 100 тыс. населения) [Здравоохранение в России, 2023]. Считают, что количество указанных лиц составляет от 5 до 20% от общего числа населения Российской Федерации, однако точное значение распространенности алкоголизма, а тем более злоупотребления алкоголем рассчитать крайне трудно [Клинические рекомендации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых, 2021]. Хроническое употребление алкоголя, в том числе в силу алкогольной зависимости, сопровождается развитием психических и неврологических нарушений, вызванных непосредственным нейротоксическим действием этанола и его метаболитов. Довольно частым осложнением бывает состояние, известное как алкогольная нейропатия – неврологическое расстройство, вызванное поражением периферического отдела нервной системы. Несмотря на то, что точное значение распространенности алкогольной нейропатии в общей популяции неизвестно, она может обнаруживаться у 25–66% больных хроническим алкоголизмом [Головачева В. А., Строков И. А., 2014].

Нейропатия является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета. Данное состояние приводит к снижению качества жизни и инвалидизации больных [Балаболкин М. И., 2000]. При длительности заболевания сахарным диабетом более 20 лет диабетическая нейропатия развивается более чем у 50% пациентов [Feldman и др., 2019].

На момент проведения исследования в качестве вспомогательных препаратов при терапии диабетической и алкогольной нейропатии широко применяют таурин и адеметионин соответственно. Основное назначение препаратов таурина – вспомогательная терапия сахарного диабета, сердечно-сосудистой недостаточности и интоксикаций. Важно отметить, что таурин применяют в качестве гепатопротектора у пациентов, принимающих противогрибковые препараты [Дибикор – ГРЛС, 2022]. При установленных хронических заболеваниях печени, в том числе при алкогольной болезни печени, применяют препараты адеметионина [Адеметионин – ГРЛС, 2022]. Способность препятствовать гепатотоксичности при отравлении парацетамолом как фармакодинамическое свойство, а в некоторых препаратах и как показание к применению, отмечают у ацетилцистеина, стандартно применяющегося для лечения хронической обструктивной болезни легких и при других состояниях, требующих усиления отделения мокроты [Флуимуцил – ГРЛС, 2022]. Алкогольная и диабетическая нейропатии, как и похмельный синдром, в своем патогенезе имеют общее звено – истощение метаболических систем печени и активизацию свободнорадикальных процессов, возникающих на фоне снижения запасов глутатиона в печени [Javed и др., 2015].

Поиск новых фармакологических свойств изученных лекарственных препаратов, таких как ацетилцистеин (АЦЦ®), адеметионин (Аметрал®, Гептор®) и таурин (Тауфон®, Дибикор®), может привести к открытию новых прикладных точек для этих препаратов и улучшить эффективность лечения заболеваний, сопровождающихся истощением запасов глутатиона.

Степень научной разработанности проблемы

В России для терапии похмельного синдрома применяют препараты и биологически активные добавки на основе ацетилсалициловой и/или янтарной кислот (Антипохмелин, Алка-Прим, Алка-Зельтцер, Зорекс Утро, Алкомед, Бизон, Лимонтар), сорбенты, которые необходимо применять во время употребления алкоголя с целью предупреждения возникновения похмельного синдрома (Полисорб®, Медихронал®-Дарница, Фильтрум®, Сорбекс, Энтеросгель) и препараты симптоматического лечения, не относящиеся к названным выше – препараты глутамата аргинина (Алкоклин), растительные препараты (ДринкOFF).

В литературе приведены данные о клинических исследованиях по оценке эффективности различных лекарственных средств для лечения похмельного синдрома. В рандомизированном исследовании Coppersmith et al. (2021) изучали эффективность применения ацетилцистеина для лечения похмельного синдрома. В исследовании не обнаружили влияния ацетилцистеина на популяцию в целом, однако у женщин, принявших участие в исследовании, существенно улучшились показатели выраженности похмельного синдрома после приема ацетилцистеина, чего не наблюдали у мужчин [Coppersmith и др., 2021]. По данным метаанализа Jayawardena et al. (2017), среди множества исследований по оценке эффективности различных методов лечения похмельного синдрома, относительную эффективность наблюдали в исследованиях, в которых в качестве фармакологического средства применяли сок груши и препарат женьшеня до начала приема алкоголя. В обоих случаях наблюдали существенное снижение концентрации этанола и ацетальдегида в крови [Jayawardena и др., 2017].

Лечение алкогольной нейропатии на сегодняшний день осложнено недостаточностью данных о точном патогенетическом механизме этого нарушения. С одной стороны, алкоголизм приводит к недостаточности тиамина, возникающей на фоне снижения функции печени и ее способности образовывать активный метаболит тиамина – тиаминпирофосфат, а также из-за повышенных метаболических затрат тиамина [Chandrakumar, Bhardwaj, Jong 't, 2018]. В таких случаях тиамин и другие препараты, содержащие витамины группы В, назначают для лечения алкогольной нейропатии [Курушина О.В., Барулин А.Е., Агаркова О.И., 2018]. Также не исключают токсической роли самого этанола и его метаболитов. Этанол и ацетальдегид, влияя на метаболизм нейронов, индуцируя глутаматную токсичность, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и продукцию провоспалительных цитокинов, нарушая нормальную конфигурацию белков цитоскелета нервного волокна и замедляя аксиальный транспорт, препятствуют нормальной работе нейронов [Chopra, Tiwari, 2012]. Из-за большого количества механизмов развития алкогольной нейропатии для ее лечения широко используют средства, обладающие разнонаправленным фармакологическим действием, метаболическим и нейротрофическим, а также способные улучшать регионарную микроциркуляцию [Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенко Е.П, 2019; Chopra, Tiwari, 2012].

На сегодняшний день лечение диабетической нейропатии имеет два направления. Препятствование гипергликемии существенно снижает вероятность возникновения нейропатии [Alhatemi и др., 2022; Vohé и др., 2021], однако даже при компенсированном углеводном обмене у некоторых пациентов может развиваться нейропатия, что указывает на необходимость дополнительной терапии. Патогенетическая терапия диабетической нейропатии направлена на снижение действия продуктов окислительного стресса. Снижение уровня окислительного

стресса у больных сахарным диабетом и применение антиоксидантов сопровождаются повышением уровня NO в сыворотке крови и снижением степени выраженности клинических симптомов, обусловленных дисфункцией эндотелия. Именно поэтому одним из основных направлений лечения диабетической нейропатии является назначение антиоксидантов – витаминов С, Е, А и липоевой кислоты.

Цель исследования

Сравнить нейро- и гепатопротекторную активность ацетилцистеина, адеметионина и таурина в условиях моделирования постинтоксикационного состояния как результата острого отравления этанолом, алкоголизма (длительная интоксикация этанолом) и сахарного диабета смешанного типа для оценки возможности их применения в качестве базисных молекул при создании комбинированного препарата для лечения патологий, сопровождающихся снижением запасов глутатиона в печени.

Задачи исследования

1. Изучить биохимический механизм нейро- и гепатопротекторного действия ацетилцистеина, адеметионина и таурина на моделях интоксикаций различного генеза, включающих острое отравление этанолом, хроническое отравление этанолом и сахарный диабет смешанного типа;
2. Определить уровень биохимических маркеров токсического повреждения печени в перфузате печени крыс, подвергнутых острой алкоголизации и определить *in vitro* активность фракции S9, полученной из печени крыс, подвергнутых хронической алкоголизации;
3. Сравнить влияние ацетилцистеина, адеметионина и таурина на показатели психоневрологического дефицита и биохимические показатели, отражающие состояние печени у крыс, подвергнутых острой алкоголизации;
4. Сравнить влияние ацетилцистеина, адеметионина и таурина на степень развития нейропатии, развивающейся у крыс при хронической алкоголизации, с использованием методов по оценке психоневрологического дефицита, нейропатии и определения биохимических маркеров повреждения печени;
5. Сравнить влияние ацетилцистеина, адеметионина и таурина на течение нейропатии, развивающейся у крыс при моделировании сахарного диабета, с использованием методов по оценке психоневрологического дефицита, нейропатии и определения биохимических маркеров повреждения печени;
6. Провести изучение детоксикационного и антиоксидантного действия комбинации на основе изученных лекарственных средств при лечении постинтоксикационного у крыс после острого отравления этанолом.

Научная новизна работы

Все три изученные аминокислоты – адеметионин, ацетилцистеин и таурин – в той или иной мере применяются для лечения заболеваний и состояний, сопровождающихся истощением запасов глутатиона в печени. Впервые проведено комплексное изучение эффективности и механизма действия адеметионина, таурина и ацетилцистеина для лечения нейропатии, возникшей после острого отравления этанолом, на фоне длительного употребления этанола или как результата развития сахарного диабета. Проведена оценка эффективности при лечении нейропатии, возникшей после острого отравления этанолом предложенной комбинации ацетилцистеина и таурина с метаболическими лекарственными средствами.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе работы результаты позволили расширить знания о серосодержащих аминокислотах. Они могут служить основой для продолжения направленного поиска новых соединений для лечения похмельного синдрома и нейропатий или поиска данной фармакологической активности у известных лекарственных средств. Полученные данные о свойстве адеметионина и ацетилцистеина снижать неврологический дефицит после острой интоксикации этанолом и препятствовать развитию нейропатии в условиях хронической алкогольной интоксикации или гипергликемии свидетельствуют о целесообразности дальнейшего углубленного изучения терапевтического потенциала данных веществ с целью разработки новых лекарственных препаратов для лечения похмелья и предупреждения развития нейропатии или ухудшения состояния больного при нейропатии, возникшей на фоне алкоголизма и/или сахарного диабета.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведено несколько серий экспериментов, целью которых являлась оценка влияния серосодержащих аминокислот на поведенческий и биохимический компоненты нейропатии, возникающей при состояниях, сопровождающихся снижением запасов глутатиона.

Были проведены следующие экспериментальные серии:

1. Изучение влияния острого отравления этанолом на биохимические показатели в печени (валидация моделирования постинтоксикационного состояния); изучение влияния хронического отравления этанолом на активность микросомальной фракции S9 (валидация моделирования хронической алкоголизации);
2. Исследование эффективности серосодержащих аминокислот у крыс при нейропатии, развившейся после острого отравления этанолом (постинтоксикационное состояние);
3. Исследование эффективности серосодержащих аминокислот у крыс при нейропатии, развившейся на фоне длительного приема этанола (хроническая алкоголизация);
4. Исследование эффективности серосодержащих аминокислот у крыс при нейропатии, развившейся на фоне экспериментального сахарного диабета смешанного типа;
5. Исследование эффективности комбинации ацетилцистеина и таурина с метаболическими лекарственными средствами при нейропатии, развившейся после острого отравления этанолом (постинтоксикационное состояние).

Подбор методик для экспериментов был выполнен с целью максимальной и разносторонней оценки эффективности ацетилцистеина, адеметионина и таурина. Исследования выполнены в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [Миронов, 2012]. В ходе проведения экспериментов соблюдали этические нормы работы с модельными организмами, в соответствии с принципом «3R» выбирали валидные экспериментальные модели, минимально возможное количество животных. Более подробные описания экспериментов представлены в основном содержании работы. Интерпретацию полученных результатов осуществляли с учетом имеющихся литературных данных для формирования заключений и выводов.

Положения, выносимые на защиту

1. Для исследуемых аминокислот, в том числе для ацетилцистеина, установлена фармакологическая активность, заключающаяся в способности препятствовать развитию алкогольной и диабетической нейропатии, а также снижать степень выраженности неврологического дефицита, возникающего при острой интоксикации этанолом. Это делает перспективным поиск этой фармакологической активности у серосодержащих соединений;

2. Среди изученных соединений, адеметионин оказывал наиболее выраженное защитное действие в отношении нейропатии, возникшей при моделировании хронических интоксикаций, сопровождаемых снижением запасов глутатиона в печени крыс;
3. Полученные данные позволяют предположить, что в механизме защитного действия ацетилцистеина большую роль играет его способность восстанавливать истощенные запасы глутатиона. Несмотря на то что предположительный механизм защитного действия адеметионина также связан с его свойством способствовать восполнению запасов глутатиона, выраженное прямое увеличение концентрации последнего наблюдали только при использовании ацетилцистеина.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством экспериментов *in vivo* и *in vitro*, выполненных на необходимом количестве модельных организмов (крысах-самцах), а также применением валидных и общепринятых методов исследования и статистического анализа, соблюдением рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств. При выполнении работы применяли современные методы, оборудование; обязательным было применение Стандартных операционных процедур.

Основные результаты диссертационного исследования публично представлялись на научно-практических конференциях: XXIV региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области; XXII региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области; 75-ая открытая научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины»; Международная научная конференция «Наука. Исследования. Практика»; Съезд Евразийской коллегии нейропсихофармакологии (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP).

По материалам работы опубликовано 18 работ, 6 из которых размещены в изданиях перечня рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, научно-практические рекомендации, список литературы, содержащий 237 источников, из которых 35 отечественных и 202 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 77 рисунками и содержит 11 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Представлена характеристика основных заболеваний и состояний, течение которых сопровождается снижением запасов глутатиона в печени: похмелье, алкоголизм и сахарный диабет. Представлен современный взгляд на проблему интоксикаций, сопровождающихся снижением запасов глутатиона и подходы к лечению данного состояния. Рассмотрены основные механизмы и системы, лежащие в основе развития данных расстройств, на основании этого сформулирована концепция исследования. Выбор исследуемых лекарственных средств был обусловлен наличием атома серы в составе молекулы и их способностью образовывать дисульфидные связи, а также широким клиническим применением.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. В работе описаны все этапы проведенных экспериментов. Моделирование постинтоксикационного состояния как результата острого отравления этанолом, алкогольной нейропатии в условиях хронического употребления алкоголя и сахарного диабета смешанного типа, вызванного введением стрептозотоцина с предварительным введением никотинамида осуществляли на крысах линии Вистар. Все животные были получены из питомника Рапполово. Суммарно в работе использовано 352 особи крыс.

Острую интоксикацию этанолом моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения 20% водного раствора этанола в дозе 3 г/кг. Данный этап был разделен на несколько серий экспериментов. Во всех сериях экспериментов крысам из группы положительного контроля вводили этанол и воду; крысам из опытной группы – этанол и ацетилцистеин; животным из интактной группы вместо этанола вводили эквивалентное количество дистиллированной воды. В обеих сериях ацетилцистеин, адеметионин или таурин вводили животным через 30 мин после пробуждения ото сна, вызванного введением алкоголя. В рамках первой серии экспериментов оценивали признаки психоневрологического дефицита [Куркин и др., 2017; Bouet и др., 2009; Chen и др., 2001; Combs, D'Alecy, 1987; D'Hooge, De Deyn, 2001; Morris, 1984], и влияние на биохимические показатели [Морковин и др., 2017; Морковин и др., 2019; Biggs, Erikson, Moorehead, 1975; Lee и др., 2009; Misra, Fridovich, 1972; Ohkawa, Ohishi, Yagi, 1979; Shaik, Mehvar, 2006; Shanmugam, Mallikarjuna, Reddy, 2011].

Во второй серии экспериментов использовали самцов крыс, которых распределили на 5 групп по 8 особей. Крысам из первой группы (отрицательный контроль) вводили физиологический раствор (сначала внутрибрюшинно, а через 8 ч – внутрижелудочно); крысам группы положительного контроля однократно внутрибрюшинно вводили 20% раствор этанола в дозе 3 г/кг, а затем (после пробуждения) однократно внутрижелудочно вводили физиологический раствор. Животным из 3 опытных групп после пробуждения от этанола вводили водный раствор ацетилцистеина в дозе 1 г/кг, водный раствор адеметионина в дозе 100 мг/кг или таурина в дозе 40 мг/кг. Проводили оценку зоосоциального поведения по модифицированной методике Петрова В.И [Петров В. И., Пиотровский Л.Б., Григорьев И.А., 1997].

Для изучения влияния острой алкоголизации на биохимические показатели, отражающие состояние печени в ее перфузате [Морковин и др., 2017; Морковин и др., 2019; Biggs, Erikson, Moorehead, 1975; Lee и др., 2009; Misra, Fridovich, 1972; Ohkawa, Ohishi, Yagi, 1979; Pavlova и др., 2020; Shaik, Mehvar, 2006; Shanmugam, Mallikarjuna, Reddy, 2011], а также для валидации модели постинтоксикационного состояния использовали протокол острой алкоголизации, описанный выше.

Для оценки влияния хронической алкоголизации на активность микросомальной фракции S9 *in vitro* использовали самцов крыс, которых разделили на 3 группы: группу отрицательного контроля, группу положительного контроля и опытную группу (n = 12 в каждой группе). У всех животных, кроме интактных, в качестве единственного источника жидкости использовали 15% раствор этанола. В течение 1 недели животные получали стандартное питание и раствор этанола (положительный контроль, опыт) или обычную питьевую воду (отрицательный контроль). Начиная со 2 недели экспериментального этапа животным из опытной группы ежедневно вводили ацетилцистеин в дозе 500 мг/кг/сут внутрижелудочно в течение 1 недели. Животным из обеих контрольных групп вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Оценка активности фракции S9 осуществляли по стандартной методике [Benford, Reavy, Hubbard, 1988].

Для оценки влияния хронической алкоголизации на биохимические показатели и выраженность нейропатии [Кнышова и др., 2016; Миронов, 2012; Морковин, Куркин, Тюренок, 2018; Тарасов и др., 2018; Nan и др., 2012; Kandhare и др., 2013; Kaur и др., 2017] использовали протокол алкоголизации, аналогичный описанному выше. За исключением группы животных, которым вводили ацетилцистеин, формировали группы крыс, которым вводили таурин и адеметионин в дозах 50 и 20 мг/кг/сут соответственно.

Для индукции сахарного диабета выбрали модель стрептозотоцин-никотинамидного сахарного диабета [Спасов и др., 2011]. Провели серию экспериментов с использованием крыс по 10 особей в каждой группе. Моделирование проводили следующим образом: животным внутрибрюшинно вводили никотинамид в дозе 230 мг/кг, а через 15 минут – стрептозотоцин в дозе 65 мг/кг. Животных разделили на 5 экспериментальных групп: в группу отрицательного контроля (интакт) включили животных, которым не проводили моделирование сахарного диабета смешанного типа; животным из опытных групп через 4 недели после индукции сахарного диабета начинали ежедневно внутрижелудочно вводить ацетилцистеин (500 мг/кг/сут), адеметионин (50 мг/кг/сут) или таурин (20 мг/кг/сут) в течение 4 недель (до 8 недель); в группу положительного контроля (сахарный диабет без лечения) включили животных, которым индуцировали сахарный диабет, а вместо исследуемых соединений вводили физиологический раствор в соответствующем объеме.

Эффективность комбинации ацетилцистеина и таурина с другими лекарственными средствами оценивали на крысах-самцах. Сформировали 9 групп животных ($n = 10$): 1) Интактная группа – физиологический раствор (15 мл/кг внутрибрюшинно и 5 мл/кг перорально); 2) этанол (3 г/кг) + физ. р-р (5 мл/кг; плацебо); 3) этанол (3 г/кг) + ацетилцистеин (1 г/кг); 4) этанол (3 г/кг) + таурин (20 мг/кг); 5) этанол (3 г/кг) + кофеин (20 мг/кг); 6) этанол (3 г/кг) + янтарная кислота (100 мг/кг); 7) этанол (3 г/кг) + липоевая кислота (100 мг/кг); 8) этанол (3 г/кг) + пиридоксин (400 мг/кг); 9) этанол (3 г/кг) + комбинация. В данной группе экспериментов также исследовали выраженность неврологического дефицита и влияние лечения на биохимические показатели, отражающие состояние печени.

Оценка выраженности нейропатии в экспериментах с острым отравлением сводилась к проведению батарей поведенческих тестов, учитывающих неврологическое и психоэмоциональное состояние животных. В экспериментах с длительной алкоголизацией или сахарным диабетом для оценки выраженности нейропатии использовали тесты по определению аллодинии и гипералгезии, а также тесты, оценивающие локомоцию.

В работе были использованы следующие лекарственные средства в виде порошков: Флуимуцил® (ацетилцистеин, Замбон С.п.А., Италия) Гептор® (адеметионина бутандисульфат, ООО «ВЕРОФАРМ», Россия); Таурин (Suprtrue Taurine, Россия). В дополнительном эксперименте использовали лекарственные средства: кофеин (OstroVit Caffeine, Польша); янтарная кислота («Хуанлонг Фуд Эдитивес», Китай); Тиоктовая кислота (α -липоевая кислота, ЗАО «Бинергия», Россия); Пиридоксин (пиридоксин, ООО ХФК «МИР», Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и GraphPad Prism 5.0. Распределение количественных показателей оценивали с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Межгрупповые различия оценивали при помощи однофакторного и двухфакторного (при измерении в различные промежутки времени) дисперсионного анализа с пост-тестом Ньюмена-Кеулса, а цифровые значения представляли в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки

среднего арифметического при нормальном распределении показателей или в виде медианы и интерквартильного размаха в случае, если распределение показателей отличалось от нормального. При проверке статистической значимости межгрупповых различий уровень значимости принимали за $p < 0,05$ (независимо от расчетного значения, если оно было меньше указанного порога).

В третьей главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина, адеметионина и таурина при лечении постинтоксикационного состояния, возникшего после острого отравления этанолом. Смоделировано постинтоксикационное состояние у крыс, вызванное внутрибрюшинным введением этанола в дозе 3 г/кг. У животных, которым вводили этанол без последующего применения лекарственных средств, при сравнении с интактными животными выявляли биохимические признаки интоксикации и оксидативного стресса: увеличение активности АСТ и АЛТ на 31 и 61% соответственно, снижение активности СОД на 20%, увеличение количества МДА и ТГ на 25 и 23% соответственно, а также снижение количества глутатиона на 18%. Эти изменения сопровождались поведенческими нарушениями, отражающими нарушения высшей нервной деятельности. Так, двигательная и исследовательская активности снизились в постинтоксикационном периоде на 58 и 37–53% соответственно. Также обнаружили выраженный неврологический дефицит – снижение среднего балла по шкале Combs and D'Alecy составило 37,74%. Все названные изменения имели уровень статистической значимости при сравнении с показателем у животных из группы отрицательного контроля $< 0,05$.

Применение адеметионина, таурина и ацетилцистеина у крыс, перенесших острую алкогольную интоксикацию, частично корректировало поведенческие нарушения (Рисунок 1). Наиболее выраженный эффект оказал адметионин, повышая средний балл Combs and D'Alecy на 40% относительно показателя в группе положительного контроля (против 33% в группе таурина и 27% в группе ацетилцистеина). Двигательная активность в тесте «открытое поле» среди алкоголизированных животных также была наиболее высокой в группе адметионина (прирост 37% относительно показателя у нелеченых животных, против 27% в группе ацетилцистеина и 25% в группе таурина). Важно отметить, что показатели исследовательской активности оказались противоречивыми: введение адеметионина, ацетилцистеина и таурина увеличивало количество заглядываний в норки на 59, 15 и 11% соответственно. При этом количество вертикализаций у животных из групп лечения было ниже, чем у животных из обеих контрольных групп. Предположительно это связано с большим объемом внутрижелудочного введения. Введение всех трех исследуемых лекарственных средств подавляло тревожное поведение, приближая время, проведенное в темном отсеке приподнятого крестообразного лабиринта к уровням интактных животных.

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, Рисунок 3). 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. Таким образом, среди исследуемых соединений наиболее выраженным эффектом на коммуникативность обладал адеметионин, а ухудшал состояние ацетилцистеин, что предположительно связано с центральными эффектами адеметионина и таурина, которыми

ацетилцистеин не обладает. Ацетилцистеин существенно подавлял негативное поведение, снижая количество актов избегания на 70% (против 21 и 45% в группе адеметионина и таурина). Таурин наиболее выражено усиливал исследовательский компонент поведения. Введение таурина, адеметионина и ацетилцистеина увеличивало количество вертикальных стоек без опоры на 84, 77 и 7% соответственно.

Существенное и статистически значимое влияние острой алкоголизации на биохимические показатели было обнаружено только для показателей АСТ, АЛТ и концентрации глутатиона. При этом наиболее выраженное положительное влияние на эти параметры оказывал ацетилцистеин, снижая активность АСТ на 16% и увеличивая запасы глутатиона на 16% относительно показателей в группе положительного контроля. Адеметионин и таурин снижали активность АСТ на 9 и 11% соответственно. Оба лекарственных средства оказали явное положительное влияние на восстановление запасов глутатиона, увеличив их на 11% в обоих случаях. Таким образом, истощение запасов глутатиона (-18% при алкоголизации против показателя у здоровых животных) являлось фактором гепатотоксичности, в коротком промежутке исследования, проявлявшегося в виде повышения активности АСТ (31% при алкоголизации против показателя у здоровых животных). Подавление психоневрологических изменений у животных после острой алкоголизации совпало с увеличением количества запасов глутатиона в печени. Таким образом, механизм действия всех исследуемых лекарственных средств явно опосредован увеличением запасов глутатиона в печени.

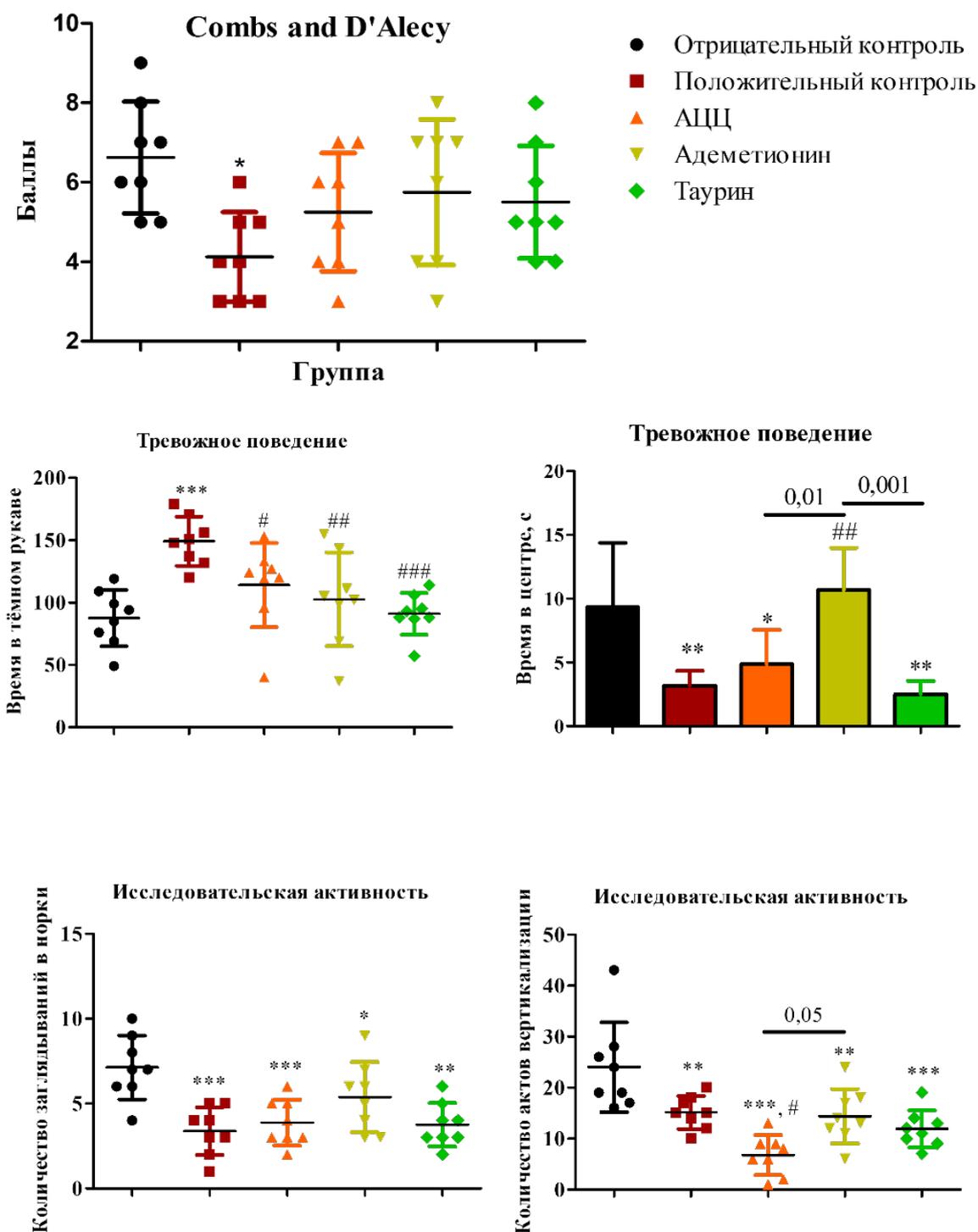


Рисунок 1 Влияние введения ацетилцистеина, адеметионина и таурина на поведенческие показатели у животных, подвергнутых острой алкоголизации

Примечание: * – 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 $p < 0,01$; *** – статистически значимое отличие от показателя у животных из группы отрицательного контроля при $p < 0,001$; # – 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 $p < 0,001$; горизонтальной линией обозначены сравниваемые группы; данные представлены в виде индивидуальных значений, среднего арифметического и стандартного отклонения.

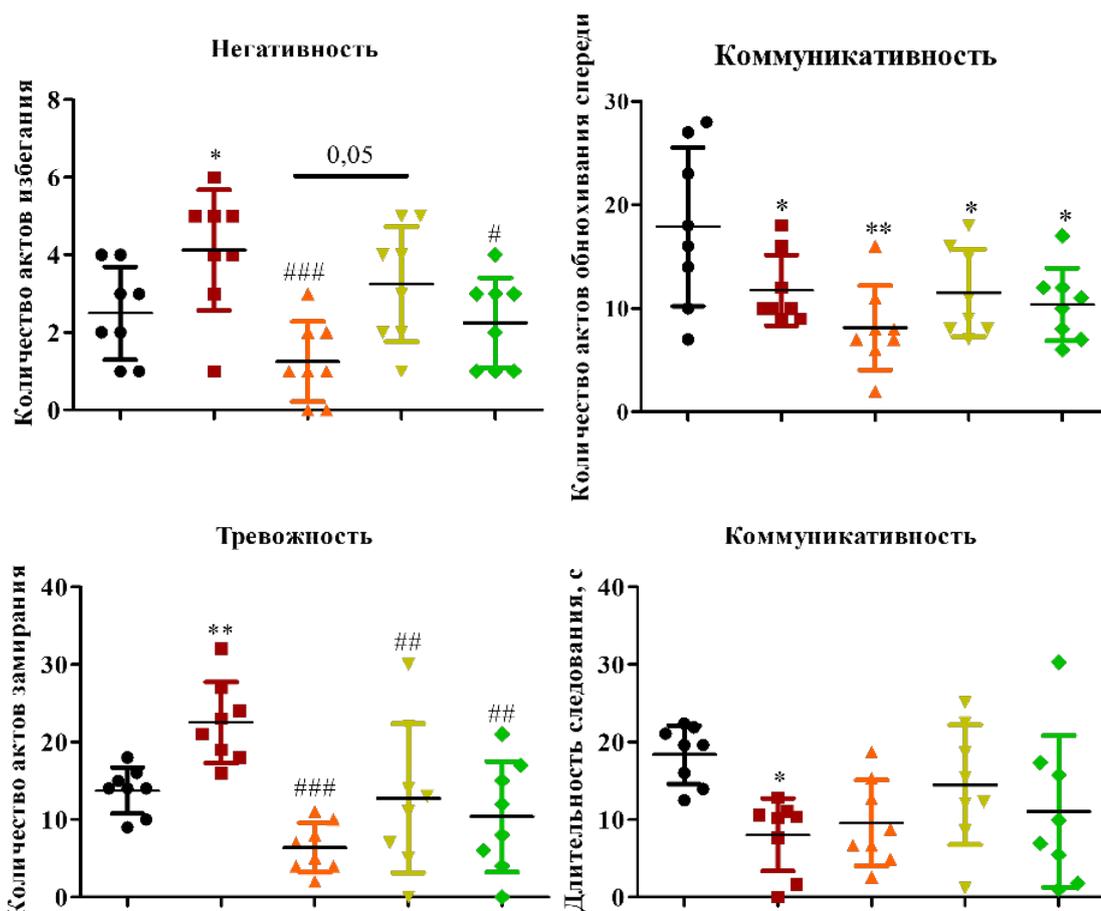


Рисунок 2 Влияние введения ацетилцистеина, адеметионина и таурина на зоосоциальное поведение животных, подвергнутых острой алкоголизации

Примечание: * – 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 $p < 0,01$; # – 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 $p < 0,001$; горизонтальной линией обозначены сравниваемые группы; данные представлены в виде индивидуальных значений, среднего арифметического и стандартного отклонения.

В четвертой главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина *ex vivo* с валидацией методики моделирования острого постинтоксикационного состояния. Введение этанола с последующим введением ацетилцистеина или физиологического раствора не оказывало влияния на активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), концентрацию триглицеридов (ТГ) и малонового диальдегида (МДА). Выявили, что активность супероксиддисмутазы (СОД) в перфузате статистически значимо, но несущественно уменьшалась у животных, получавших этанол без последующего лечения относительно значений у интактных животных. Влияния введения ацетилцистеина на данный показатель не выявили.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в перфузате печени животных, которым после интоксикации этанолом вводили ацетилцистеин, оказалась статистически значимо ниже, чем у животных в постинтоксикационном состоянии без лечения. Таким образом, введение ацетилцистеина снижало активность АЛТ в перфузате печени крыс, подвергнутых острой

алкоголизации. Аналогичные данные получены для диеновых конъюгатов, концентрация которых в перфузате существенно увеличивалась при алкогольной интоксикации и приближалась к значениям у интактных животных при введении ацетилцистеина в постинтоксикационном периоде. Концентрация глутатиона, наоборот, существенно снижалась как при введении этанола без лечения, так и при введении этанола с последующим введением ацетилцистеина. Тем не менее, среднее значение концентрации глутатиона было выше, чем у животных из группы положительного контроля. Согласно полученным данным, введение ацетилцистеина благоприятно сказывалось на состоянии антиоксидантных систем печени (глутатион), активности ПОЛ (диеновых конъюгатов) и токсическом повреждении печени (АЛТ).

Хроническая алкоголизация приводила к изменению экспрессии и усилению активности оксидоредуктаз в печени, при этом введение ацетилцистеина нормализовало активность фракции S9. Полученные данные позволили валидировать метод хронической алкоголизации животных. Важно отметить, что увеличение активности некоторых ферментов системы цитохрома P450 также может отражаться на метаболизме многих лекарственных средств.

В пятой главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина, адеметионина и таурина при лечении нейропатии, возникшей на фоне длительного приема этанола. Добровольная алкоголизация 15% раствором этанола сопровождается у крыс стремительным нарастанием неврологической симптоматики, преимущественно представленной атаксическими проявлениями и расстройствами координации, и нейропатии, проявляющейся возникновением механической (усиление на 90%) и температурной аллодинии (усиление на 48%), а также холодовой (усиление на 71%) и тепловой гипералгезии (усиление на 57%).

Ежедневное пероральное введение ацетилцистеина, адеметионина или таурина оказывало нейропротективное действие на прогрессирование алкогольной нейропатии. Адеметионин, ацетилцистеин и таурин препятствовали развитию нейропатии подавляя тепловую аллодинию на 60, 33 и 34% соответственно, холодовую гипералгезию на 151, 129 и 43% соответственно и тепловую гипералгезию на 93, 83 и 53% соответственно при сравнении с показателем у животных из группы положительного контроля. Наиболее выраженные эффекты на выбранной экспериментальной модели проявлял адеметионин, что может быть связано с его нейротропной активностью и существенным влиянием на предпочтение этанола, которое могло ограничивать потребление этанола у животных из соответствующей группы.

Ежедневное пероральное введение ацетилцистеина, адеметионина или таурина предотвращало нарастание выраженности нарушений работы ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем гепатоцитов и сдерживало развитие функциональных расстройств печени, сопровождающихся гибелью гепатоцитов и развитием жировой дистрофии. В большинстве случаев эффекты исследуемых лекарственных средств были сопоставимы, однако ацетилцистеин в большей степени, чем другие соединения, стимулировал восполнение пула глутатиона в гепатоцитах – на 27% против 11 и 17% в группе адеметионина и таурина соответственно.

В шестой главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина, адеметионина и таурина при лечении нейропатии, возникшей на фоне сахарного диабета смешанного типа. Масса тела животных нарастала постепенно и сопоставимо во всех группах. К 6 неделе экспериментов масса тела животных, получавших адеметионин, была выше, чем у животных с моделью сахарного диабета смешанного типа без лечения. На 8 неделе экспериментов показатель у животных из группы отрицательного контроля был выше, чем у

животных из группы положительного контроля и животных, получавших таурин. Уже со 2 недели экспериментов уровень глюкозы в крови был существенно ниже у животных из группы положительного контроля, чем у животных с моделью сахарного диабета смешанного типа независимо от назначенного лечения. Таким образом, формирование сахарного диабета по предложенной методике стрептозотоциново-никотинамидной модели является валидированным.

Гипогликемическое действие ацетилцистеина, адеметионина и таурина наблюдали начиная с 6 недели после индукции сахарного диабета. До окончания введения эффект снижения концентрации глюкозы в крови от введения исследуемых лекарственных средств был устойчивым.

При проведении тестов по оценке выраженности нейропатии показатели у животных из группы положительного контроля и животных из опытных групп не отличались до 6 недели экспериментов. На 6 неделе экспериментов исследуемые лекарственные средства оказывали терапевтическое действие и по его выраженности расположились в следующем порядке: адеметионин > ацетилцистеин > таурин. В тесте отдергивания хвоста, отражающем выраженность холодовой гипералгезии, показатели у животных из группы таурина статистически значимо не отличались от показателей у животных с диабетом без лечения. Механическая аллодиния наступала у животных с сахарным диабетом смешанного типа уже через 4 недели после его индукции. К 6 неделе введение адеметионина облегчало механическую аллодинию на 373% относительно показателя в группе положительного контроля. К 8 неделе статистически значимое отличие от показателя у крыс без лечения наблюдали в группах адеметионина и ацетилцистеина (улучшение на 310 и 396% соответственно против 168% при использовании таурина).

Таким образом, наиболее выраженный и устойчивый эффект в отношении лечения диабетической нейропатии оказывал адеметионин. Введение ацетилцистеина также способствовало облегчению гипералгезии и аллодинии в соответствующих тестах, но в меньшей степени при наличии устойчивого эффекта. Таурин оказывал действие выборочно, его эффект был наименее выраженным и неустойчивым.

При биохимическом анализе крови и гомогенатов печени обнаружили, что исследуемые лекарственные средства не оказывают влияния на повышение уровня АСТ и АЛТ в крови крыс с диабетом. Индукция сахарного диабета смешанного типа на 8 неделе экспериментов не влияла на активность СОД в печени и концентрацию общего белка в крови. Введение адеметионина, ацетилцистеина и таурина существенно снижало концентрацию ТГ в печени и данные показатели были сопоставимы с показателями у здоровых животных. Концентрация МДА в печени крыс с сахарным диабетом, получавших адеметионин, ацетилцистеин или таурин, была ниже, чем у животных с диабетом без лечения, но выше, чем у интактных здоровых животных (Таблица 1).

Таким образом, несмотря на способность оказывать влияние на биохимические показатели, отражающие выраженность интоксикации, среди оцениваемых лекарственных средств явное терапевтическое действие на течение диабетической нейропатии оказывал адеметионин и в меньшей степени – ацетилцистеин.

Таблица 1 Влияние длительного введения ацетилцистеина, таурина или адеметионина на биохимические показатели у животных, подвергнутых экспериментальному сахарному диабету на 8 неделе эксперимента

Группа				
Отрицательный контроль	Положительный контроль	Адеметионин	Ацетилцистеин	Таурин
Активность аспаратаминотрансферазы, Ед/л				
123,6 ± 17,97 [#]	156,3 ± 17,62 (+26,46%)	134,5 ± 21,93 (+8,82%)	143,8 ± 30,05 (+16,34%)	144,3 ± 18,78 (+16,75%)
Активность аланинаминотрансферазы, Ед/л				
29,50 ± 15,31 [#]	48,30 ± 14,95 (+63,73%)	36,70 ± 16,63 (+24,41%)	35,30 ± 14,55 (+19,66%)	39,30 ± 11,19 (+33,22%)
Активность супероксиддисмутазы, Ед/мг белка				
48,00 ± 7,542	49,50 ± 12,74 (+3,13%)	50,70 ± 6,684 (+5,63%)	47,00 ± 10,03 (- 2,08%)	49,60 ± 9,383 (+3,33%)
Содержание малонового диальдегида, нмоль/г ткани				
0,6960 ± 0,1740 ^{###}	3,516 ± 0,5801 (+405,17%) ^{***}	2,465 ± 0,6905 (+254,17%) ^{###,***}	2,312 ± 0,537 (+232,18%) ^{###,***}	2,583 ± 0,6031 (+271,12%) ^{###,***}
Содержание восстановленного глутатиона, мг/г ткани				
120,8 ± 16,20 ^{##}	93,60 ± 12,21 (- 22,52%)	104,2 ± 11,66 (- 13,74%)	117,8 ± 19,48 (- 2,48%) ^{##}	108,8 ± 18,58 (- 9,93%)
Содержание триглицеридов, мг/г ткани				
31,80 ± 4,442 ^{###}	47,10 ± 11,04 (+48,11%)	31,90 ± 6,332 (+0,31%) ^{###}	36,00 ± 6,633 (+13,21%) ^{###}	31,30 ± 4,029 (- 1,57%) ^{###}
Содержание общего белка, мг/дл ткани				
7,264 ± 0,9803	6,846 ± 0,8217 (- 5,75%)	7,661 ± 0,8918 (+5,47%)	8,086 ± 0,5921 (+11,32%) [#]	7,891 ± 1,102 (+8,63%)

Примечание: *** – $p < 0,001$ при сравнении с показателем у животных из группы отрицательного 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).

В седьмой главе представлены результаты исследований комбинации ацетилцистеина и таурина с другими метаболическими лекарственными средствами при лечении последствий острой алкогольной интоксикации. Так как адеметионин обладал явным преимуществом при лечении последствий острой интоксикации, была оценена возможность применения комбинации ацетилцистеина и таурина с другими метаболическими лекарственными средствами в качестве альтернативного способа лечения изучаемого состояния. На модели острой алкоголизации установлен синергизм комбинации, содержащей ацетилцистеин (500 мг/кг), таурин (20 мг/кг), кофеин (10 мг/кг), янтарную кислоту (50 мг/кг), липоевую кислоту (50 мг/кг) и пиридоксин (200 мг/кг) в отношении детоксикационного и антиоксидантного действия. Показатели уровней и активности АЛТ, АСТ, ТГ, глутатиона, СОД и МДА у животных других опытных групп занимали промежуточные значения относительно показателей группы комбинации и группы положительного контроля. Показатели у животных из групп отрицательного контроля, положительного контроля, введения ацетилцистеина и комбинации аминокислот и метаболических лекарственных средств статистически значимо не отличались (за исключением положительного влияния пиридоксина, янтарной и липоевой кислот на уровень глутатиона, очевидно, недостаточного для влияния на другие показатели).

Показатель неврологического дефицита улучшался в группе ацетилцистеина, таурина, янтарной кислоты, липоевой кислоты и пиридоксина на 66, 33, 16, 33 и 33% соответственно.

Кофеин при отдельном введении не оказывал влияния на течение неврологического дефицита. Применение комбинации аминоксилот и метаболических лекарственных средств улучшило неврологический дефицит на 100%.

После биохимического анализа гомогенатов печени интактной группы и крыс, которым вводили сначала этанол, а потом одно из указанных выше веществ или их комбинацию, установили, что при введении ацетилцистеина нарушения печеночного метаболизма были выражены в минимальной степени и в еще меньшей степени при введении комбинации ацетилцистеина с таурином, кофеином, янтарной кислотой, липоевой кислотой и пиридоксином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выяснили, что ацетилцистеин, адеметионин и таурин оказывают гепато- и нейропротективное действие в рамках всех смоделированных патологий острого отравления алкоголем, хронической алкоголизации и сахарного диабета. Адеметионин превосходил по эффективности ацетилцистеин и таурин при оценке влияния на поведение в остром эксперименте и выраженность неврологического дефицита при моделировании хронических состояний. Ацетилцистеин существенно более выраженно восполнял запасы глутатиона в печени, хотя все три исследуемых лекарственных средства обладали данным свойством. Так как адеметионин превосходил по эффективности таурин и ацетилцистеин и уже используется в клинической практике для лечения хронических токсических повреждений печени, была изучена возможность применения комбинации на основе таурина и ацетилцистеина для лечения острого постинтоксикационного состояния. В составе комбинации с другими метаболическими лекарственными средствами, ацетилцистеин и таурин оказывали выраженное гепато- и нейропротективное действие. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего клинического изучения терапевтического потенциала ацетилцистеина, таурина, адеметионина и их комбинаций с целью разработки нового лекарственного препарата для лечения состояний, сопровождающихся снижением запасов глутатиона в печени.

ВЫВОДЫ

1. Проведено исследование фармакодинамики ацетилцистеина, адеметионина и таурина с оценкой биохимического механизма нейро- и гепатопротекторного действия этих серосодержащих лекарственных средств;
2. В экспериментах *in situ* в перфузируемой печени крысы, подвергнутой острой алкоголизации и экспериментах *in vitro* с оценкой изменений активности фракции S9 у крыс, подвергнутых хронической алкоголизации, установлено, что однократное внутрибрюшинное введение этанола в дозе 3 г/кг увеличивает содержание биохимических маркеров повреждения печени в ее перфузате (АСТ на 25%, АЛТ на 70,5%). при хроническом введении 15% водного раствора этанола наблюдали увеличение активности фракции S9, выделенной из печени животных, на 473%. Введение ацетилцистеина в модели острого отравления этанолом влияло только на активность АЛТ и концентрацию диеновых конъюгатов (снижение на 36 и 7,3% соответственно), а при хронической алкоголизации препятствовало увеличению активности фракции S9 и снижало ее активность на 6,5%;
3. Однократное пероральное введение ацетилцистеина в дозе 1 г/кг, адеметионина – в дозе 100 мг/кг или таурина в дозе 40 мг/кг после острого отравления этанолом препятствует развитию поведенческих нарушений в постинтоксикационном периоде, а также препятствует накоплению токсических метаболитов в печени, приводящему к нарушениям ее работы. Адеметионин облегчал неврологический дефицит на 40%, таурин – на 33%, а ацетилцистеин – на 27%. Исходя из гипотезы о связи нейро- и гепатопротекторного действия и восстановления запасов глутатиона провели дополнительную серию экспериментов с использованием комбинации на основе комбинации ацетилцистеина, таурина и метаболических лекарственных средств;
4. Внутрижелудочное введение ацетилцистеина в дозе 500 мг/кг/сут или адеметионина в дозе 50 мг/кг/сут существенно облегчало выраженность неврологического дефицита, признаков токсического поражения печени и нейропатии у животных, подвергнутых хронической

алкоголизации. Адеметионин, ацетилцистеин и таурин препятствовали развитию нейропатии, подавляя тепловую аллодинию на 60, 33 и 34% соответственно, холодovou гипералгезию – на 151, 129 и 43% соответственно и тепловую гипералгезию – на 93, 83 и 53% соответственно при сравнении с показателями у животных из группы положительного контроля. Внутривентрикулярное введение таурина в дозе 20 мг/кг/сут оказывало наименьшее среди оцениваемых соединений влияние на состояние животных, подвергнутых длительной алкоголизации;

5. В экспериментах по оценке влияния ацетилцистеина (500 мг/кг/сут), адеметионина (50 мг/кг/сут) или таурина (20 мг/кг/сут) при внутривентрикулярном введении на течение нейропатии, развивающейся у крыс при моделировании сахарного диабета смешанного типа, установлено, что все исследуемые вещества оказывали положительное влияние на биохимические показатели, отражающие интоксикацию, которые возникли на фоне сахарного диабета смешанного типа. К 6 неделе введение адеметионина облегчало механическую аллодинию на 373% относительно показателя в группе положительного контроля. К 8 неделе статистически значимое отличие от показателя у крыс без лечения наблюдали в группах адеметионина и ацетилцистеина (улучшение на 310 и 396% соответственно против 168% при использовании таурина);
6. На модели острой алкоголизации установлен синергизм комбинации, содержащей ацетилцистеин, таурин, кофеин, янтарную кислоту, липоевую кислоту и пиридоксин в отношении детоксикационного и антиоксидантного действия. Показатель неврологического дефицита улучшался в группе ацетилцистеина, таурина, янтарной кислоты, липоевой кислоты и пиридоксина на 66, 33, 16, 33 и 33% соответственно. Применение комбинации улучшило течение неврологического дефицита на 100%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно продолжить изучение других серосодержащих аминокислот на предмет наличия антиоксидантной, нейро- и гепатопротективной активности в условиях состояний, сопровождающихся снижением запасов глутатиона, таких как похмельный синдром, алкоголизм или сахарный диабет.
2. Целесообразно использовать описанные в работе методы и протоколы для проведения исследований эффективности серосодержащих аминокислот при других состояниях, сопровождающихся снижением запасов глутатиона, таких как отравление парацетамолом или токсическими компонентами ядовитых грибов (аманитины, фаллоидины, аманин).
3. Адеметионин, ацетилцистеин и таурин являются перспективными соединениями для дальнейшего доклинического изучения с целью разработки нового препарата для лечения похмелья или в качестве вспомогательного лекарственного средства при лечении и профилактике нейропатии, развившейся на фоне сахарного диабета.
4. Целесообразно дальнейшее клиническое изучение эффективности ацетилцистеина, таурина, адеметионина или их комбинаций с метаболическими лекарственными средствами у пациентов, находящихся в состоянии сниженного запаса глутатиона в печени, в первую очередь у пациентов с сахарным диабетом II типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ:

1. Коррекция психоневрологических последствий острой интоксикации алкоголем у крыс новой композицией на основе ацетилцистеина / Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, **Н.А. Осадченко** [и др.] // Фармация и Фармакология. – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 426-435.
2. Коррекция токсических эффектов этанола у крыс при помощи перорального введения ацетилцистеина / Е.И. Морковин, Н.А. Осадченко, Д.В. Куркин [и др.] // Волгоградский Научно-Медицинский Журнал. – 2019. – № 4. – С. 43-46.
3. Поведенческое фенотипирование крыс при экспериментальном моделировании хронического нарушения мозгового кровообращения / Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, Д.В. Верхоляк [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 69-73.
4. N-acetylcysteine relieves neurologic signs of acute ethanol hangover in rats / D.V. Kurkin, E.I. Morkovin, **N.A. Osadchenko** [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 75-83.
5. Петров, В.И. Влияние острой и хронической алкоголизации крыс на показатели окислительного стресса и метаболической активности печени в условиях *in vitro* / В.И. Петров, **Н.А. Осадченко** // Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 141-145.
6. Оценка эффективности серосодержащих аминокислот у крыс с экспериментальным «алкогольным похмельем» с помощью методики зоосоциального взаимодействия / Петров В.И., **Осадченко Н.А.**, Тарасов А.С. // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12 №1. – С. 4-13.

Работы, опубликованные в сборниках конференций и других журналах

1. **Осадченко, Н.А.** Влияние ацетилцистеина на лабораторные показатели и поведенческие симптомы похмелья у крыс / Н.А. Осадченко // XXIV региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области, Волгоград – 2019. – С. 126-128.
2. Доценко А.М. Влияние серосодержащих аминокислот на гипергликемическую диабетическую нейропатию у крыс / Доценко А.М., **Осадченко Н.А.** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины, Волгоград – 2023. – С. 336-337.
3. **Осадченко Н.А.** Влияние серосодержащих аминокислот на алкогольную нейропатию у крыс / **Н.А. Осадченко** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины, Волгоград. – 2023 – С. 368-369.
4. Влияние ацетилцистеина на психоневрологические показатели крыс после острой интоксикации этанолом / Е.И. Морковин, Д.В. Куркин, Л.П. Кнышова [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – Т. 3, № 71. – С. 110-115.
5. Оценка влияния предварительной алкоголизации на активность микросомальных фракций печени крыс *in vitro* / **Н.А. Осадченко**, Л.П. Кнышова, А.М. Доценко [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 58-61.
6. Кнышова, Л.П. Влияние дисбиоза кишечника на биотрансформацию ивабрадина у крыс при хроническом воздействии этанола / Л.П. Кнышова, **Н.А. Осадченко** // XXII региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области, Волгоград. – 2017. – С. 31-33.

7. Влияние предварительной алкоголизации на ферментативную активность фракции S9 печени крыс / **Н.А. Осадченко**, И.В. Потапова, В.О. Бородин, Л.П. Кнышова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – № 75. – С. 611.
8. Влияние профилактического и терапевтического введения ацетилцистеина на дисфункцию эндотелия после острой интоксикации этанолом / Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, **Н.А. Осадченко** [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 79.
9. Влияние ацетилцистеина на аддиктивные свойства и токсичность этанола у крыс / Е.И. Морковин, Д.В. Куркин, Л.П. Кнышова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. – С. 141.
10. Влияние некоторых производных серосодержащих аминокислот на прогрессирование алкогольной нейропатии у крыс / **Н.А. Осадченко**, А.М. Доценко, И.С. Прокопченко [и др.] // Лекарственный Вестник. – 2021. – Т. 84, № 4. – С. 42-47.
11. Влияние перорального введения НАС экспериментальным животным, подвергнутым алкогольной интоксикации / Е.И. Морковин, Д.А. Бакулин, Л.П. Кнышова [и др.] // Наука. Исследования. Практика., Санкт-Петербург – 2020. – № 1. – С. 30-32.
12. P.613 N-acetylcysteine decreases reinforcing properties of ethanol and prevents glutathione depletion in a rat alcohol hangover model / E. Morkovin, D. Kurkin, L. Knyshova [et al.] // European Neuropsychopharmacology. – 2020. – Т. 40, № 4. – С. 349-350.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
МДА	Малоновый диальдегид
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
СОД	Супероксиддисмутаза
ТГ	Триглицериды
УРПИ	Условная реакция пассивного избегания

Осадченко Назар Андреевич

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ
(АДЕМЕТИОНИНА, АЦЕТИЛЦИСТЕИНА, ТАУРИНА) И ИХ КОМБИНАЦИЙ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ ИНТОКСИКАЦИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать __ ____ 2024 г.
Формат 60x84/16. Печать офсетная. Усл.-печ. л. __
Усл. изд.л. __ Тираж 100 экз. Заказ __
Отпечатано в типографии