

Литература/References

1. Tran C., Ghahreman K., Huppa C., Gallagher J. E. Management of temporomandibular disorders: a rapid review of systematic reviews and guidelines. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2022;51(9):1211-1225. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.11.009>
2. Al-Ani M. Z., Davies S. J., Gray R. J., Sloan P., Glenney A. M. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004;(1):CD002778. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002778.pub2>
3. Roldán-Barraza C., Janko S., Villanueva J., Araya I., Lauer H. C. A systematic review and meta-analysis of usual treatment versus psychosocial interventions in the treatment of myofascial temporomandibular disorder pain. *J. Oral Facial Pain Headache.* 2014;28(3):205-222. <https://doi.org/10.11607/ofph.1241>
4. Niemelä K., Korpela M., Raustia A., Ylöstalo P., Sipilä K. Efficacy of stabilisation splint treatment on temporomandibular disorders. *J. Oral Rehabil.* 2012;39(11):799-804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2012.02335.x>
5. Bilici I. Ş., Emes Y., Aybar B., Yalçın S. Evaluation of the effects of occlusal splint, trigger point injection and arthrocentesis in the treatment of internal derangement patients with myofascial pain disorders. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2018;46(6):916-922. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.03.018>
6. Ferreira F. M., Simamoto-Junior P. C., Soares C. J., Amaral Monteiro Ramos A. M., Fernandes-Neto A. J. Effect of Occlusal Splints on the Stress Distribution on the Temporomandibular Joint Disc. *Brazilian Dent. J.* 2017;28(3):324-329. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601459>
7. Kuzmanovic Pficer J., Dodic S., Lazic V., Trajkovic G., Milic N., Milicic B. Occlusal stabilization splint for patients with temporomandibular disorders: Meta-analysis of short and long term effects. *PLoS One.* 2017;12(2):1-21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171296>
8. Zhu H., He D., Yang Z., Song X., Ellis E. The effect of disc repositioning and post-operative functional splint for the treatment of anterior disc displacement in juvenile patients with Class II malocclusion. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2019;47(1):66-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.09.035>
9. Ding L., Chen R., Liu J., Wang Y., Chang Q., Ren L. The effect of functional mandibular advancement for adolescent patients with skeletal class II malocclusion on the TMJ: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2022;22:51. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02075-8>

Поступила 21.03.2022

Сведения об авторах:

Долгалева Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии;
тел.: 89624035869; e-mail: dolgalev1@mail.ru

Брагин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: 89280095097; e-mail: professor_bragin@mail.ru

Караков Карен Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии;
тел.: 89624466000; e-mail: terstomsgma@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 615:547.466.6:616.89-008.441.13-092.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17095>

ISSN – 2073-813

ВЛИЯНИЕ ГЛУФИМЕТА И МЕФАРГИНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И СЕНСОМОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Л. Е. Бородинкина¹, Ю. А. Смольнякова¹, Е. А. Музыко¹,
Я. В. Тивон², И. Н. Тюренков¹, В. И. Петров¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25,
Волгоград, Российская Федерация

THE EFFECT OF GLUFIMET AND MEFARGIN ON PHYSICAL PERFORMANCE AND SENSORIMOTOR FUNCTION OF RATS AFTER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Borodkina L. E.¹, Smolnyakova Yu. A.¹, Muzyko E. A.¹,
Tivon Ya. V.², Tyurenkov I. N.¹, Petrov V. I.¹

¹ Volgograd State Medical University, Russian Federation

² City Emergency Hospital № 25, Volgograd, Russian Federation

Изучено влияние производных ГАМК и глутаминовой кислоты – композиции гидрохлорида метилового эфира 4-амино-3-фенилбутановой кислоты с L-аргинином в соотношении 1:1 (мефаргин) и диметилового эфира гидрохлорида β-фенил-глутаминовой кислоты (глуфимет) – на физическую работоспособность и сенсомоторную функцию крыс после хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), вызванной путем 6-месячной замены питьевой воды на

10 % раствор этанола с сахарозой (50 г/л). У животных контрольной группы после ХАИ наблюдалось ухудшение физической выносливости и мышечной силы, нарушение координации, мелкой моторики, тактильной, болевой и температурной чувствительности по сравнению с интактной группой. Крысы, которым на следующий день после отмены этанола внутрибрюшинно в течение 14 суток вводили мефаргин (25 мг/кг), глюфимет (29 мг/кг) и препарат сравнения фенотропил (25 мг/кг), имели более высокие относительно контрольной группы показатели физической работоспособности и сенсомоторной функции. По эффективности действия глюфимет и мефаргин были сопоставимы или превосходили фенотропил.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, производные нейроактивных аминокислот, глюфимет, мефаргин, физическая работоспособность, сенсомоторная функция

The effect of derivatives of GABA and glutamic acid – the composition of 4-amino-3-phenylbutanoic acid methyl ester hydrochloride with L-arginine in a 1:1 ratio (mefargin) and β -phenyl-glutamic acid hydrochloride dimethyl ester (glufimet) – on physical performance and sensorimotor function of rats after of chronic alcohol intoxication (CAI) caused by 6 months replacing drinking water with a 10 % solution of ethanol with sucrose (50 g/l) was studied. There were detection of the deterioration in physical endurance and muscle strength, impaired coordination, fine motor skills, tactile, pain and temperature sensitivity in animals after CAI of the control group compared with the intact group. Rats, in which there were injected intraperitoneally for 14 days with mefargin (25 mg/kg), glufimet (29 mg/kg) and the drug of comparison phenotropil (25 mg/kg) had higher physical performance indicators and sensorimotor function compared with the control group. Glufimet and mefargin were liken or superior to phenotropil in effectiveness.

Keywords: chronic alcohol intoxication, derivatives of neuroactive amino acids, glufimet, mefargin, physical performance, sensorimotor function

Для цитирования: Бородкина Л. Е., Смольнякова Ю. А., Музыко Е. А., Тивон Я. В., Тюренков И. Н., Петров В. И. ВЛИЯНИЕ ГЛУФИМЕТА И МЕФАРГИНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И СЕНСОМОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):397-402. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17095>

For citation: Borodkina L. E., Smolnyakova Yu. A., Muzyko E. A., Tivon Ya. V., Tyurenkov I. N., Petrov V. I. THE EFFECT OF GLUFIMET AND MEFARGIN ON PHYSICAL PERFORMANCE AND SENSORIMOTOR FUNCTION OF RATS AFTER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):397-402. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17095> (In Russ.)

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ЛП – латентный период
ПВ – порог вокализации
ПНС – периферическая нервная система

ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация
ЦНС – центральная нервная система
NO – оксид азота

Хроническое употребление этанола приводит к развитию алкогольного повреждения мозга, снижению когнитивных функций и увеличивает вероятность формирования деменции в пожилом возрасте. При этом даже после прекращения злоупотребления алкоголем в 50–75 % случаев отмечаются ухудшение памяти, перцептивно-моторных умений и навыков, абстрактного мышления, трудности в принятии решений [1].

Повреждение клеток центральной и периферической нервной систем (ЦНС и ПНС) при хроническом алкоголизме связано как с прямыми токсическими эффектами этанола, так и с дисфункцией печени, неполноценностью питания и нейровоспалением. Алкоголь неблагоприятно влияет на функционирование практически всех основных нейромедиаторных систем – дофамин-, глутамат-, серотонин-, норадреналин-, ГАМК-ергической и опиоидной [2], нарушает процессы миелинизации [3].

Одним из распространенных осложнений хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) является алкогольная полинейропатия, которая характеризуется множественным диффузным поражением нервных волокон в составе периферических нервов и сопровождается болевым синдромом, парестезиями и нарушением чувствительности [4]. При длительном употреблении этанола нередко встречается миопатия, что в комплексе с вышеперечисленными факторами также приводит к снижению физической работоспособности [5].

Многие препараты, применяемые в терапии алкоголизма, негативно влияют на работоспособность,

мелкую моторику и чувствительность пациентов (транквилизаторы вызывают сонливость, головокружение, нарушения координации; дисульфирам может стать причиной тяжелой аксональной полинейропатии) [6]. В этой связи поиск веществ для терапии осложнений ХАИ не теряет своей актуальности. Интерес представляют производное глутаминовой кислоты глюфимет и производное ГАМК мефаргин, поскольку в ранее проведенных исследованиях были установлены их нейро-, кардио- и эндотелиопротекторный эффекты [7–9].

Цель работы – оценить влияние глюфимета и мефаргина на физическую работоспособность и сенсомоторную функцию крыс, подвергшихся ХАИ.

Материал и методы. Исследование проведено на 64 белых 10-месячных крысах-самках линии Вистар массой 280–320 г, полученных из питомника «Столбовая» (Московская область). ХАИ вызывали с помощью замены питьевой воды на 10 % раствор этилового спирта с сахарозой (50 г/л) в течение 6 месяцев [10].

Формировали группы: 1 – интактная – животные, не получавшие алкоголь (n=17), 2 – контрольная – животные с ХАИ, которым после 6-месячной алкоголизации вводили физиологический раствор (n=14); 3, 4, 5 – опытные – животные после ХАИ, получавшие мефаргин (композиция гидрохлорида метилового эфира 4-амино-3-фенилбутановой кислоты с L-аргинином в соотношении 1:1) 25 мг/кг (n=12), глюфимет (диметиловый эфир гидрохлорида β -фенил-глутаминовой кислоты) в дозе 29 мг/кг (n=13) и препарат сравнения фенотропил (4-фенилпирацетам)

25 мг/кг (n=8) соответственно. Соединения были синтезированы на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» (г. Санкт-Петербург, Россия). Исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно один раз в сутки в течение 14 дней в количестве 0,1 мл раствора на 100 г веса животного.

Физическую выносливость и координацию крыс определяли в тестах «Неизбегаемое принудительное плавание с грузом» (температура воды – 25 °С, груз – 10 % от массы животного), «Рота-род» (ООО «Нейроботикс», Москва, Россия; скорость вращения 30 об/мин). Мышечную силу исследовали в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (диаметр каната 5 мм, горизонтально на высоте 1,5 м от пола) [11].

Тактильную чувствительность и состояние мелкой моторики определяли в «Адгезивном тесте», который заключался в закреплении квадрата лейкопластыря 5х5 мм на ладонной поверхности передних лап животного и последующей оценке времени его обнаружения и снятия. Для исследования мелкой моторики также проводили «Лестничный тест Монтойя». Для этого животных подвергали предварительной пищевой депривации до снижения массы тела на 10 % от начального значения. Обучение проводили в течение 3 дней, помещая на площадки установки квадратные куски сыра 5х5 мм, контрольное тестирование осуществляли на 4 день.

Болевую чувствительность оценивали по порогу вокализации (ПВ, V) в ответ на постепенное увеличение напряжения переменного тока до 60 V в тесте «Электрокожная стимуляция», температурную болевую чувствительность – по увеличению ЛП отдергивания хвоста в тесте «Тепловая иммерсия хвоста при погружении в горячую воду» (температура воды 55 °С) [12].

Статистическую обработку результатов осуществляли посредством пакета программ STATISTICA v.12.5 (StatSoft Inc., США). После предварительной проверки выборок на характер распределения по критерию Шапиро – Уилка применяли t-критерий Стьюдента для парных сравнений и критерий Ньюмана – Кейлса – для множественных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У животных контрольной группы, которым после 6-месячной ХАИ вводили физиологический раствор, показатели физической работоспособности – выносливость, координация движений и мышечная сила были ниже, чем у интактных. Продолжительность плавания в тесте «Неизбегаемое принудительное плавание с грузом» у животных с ХАИ контрольной группы была на 38 % ($p < 0,05$) меньше; пройденное расстояние в тесте

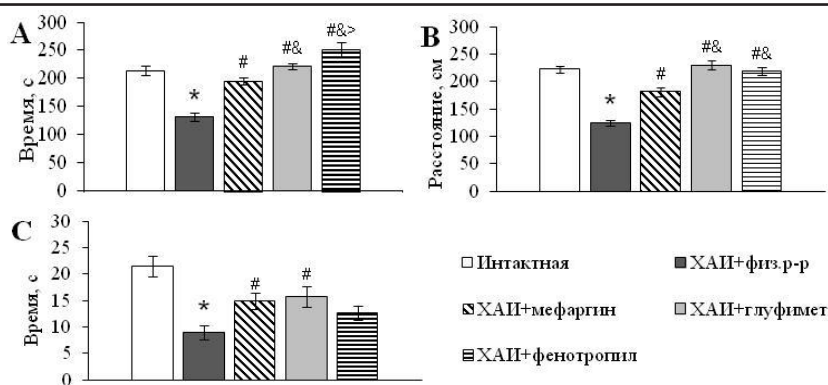


Рис. 1. Влияние соединений мефаргина и глуфимета на продолжительность плавания в тесте «Неизбегаемое принудительное плавание с грузом» (А), пройденное расстояние в тесте «Рота-род» (В) и продолжительность выполнения теста «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (С) у животных после ХАИ.

Обозначения: ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация. Различия статистически значимы: * – по t-критерию Стьюдента по сравнению с интактной группой, # – по критерию Ньюмана – Кейлса по сравнению с контрольной группой, & – по критерию Ньюмана – Кейлса по сравнению с группой, получавшей мефаргин, > – по критерию Ньюмана – Кейлса по сравнению с группой, получавшей глуфимет, $p < 0,05$

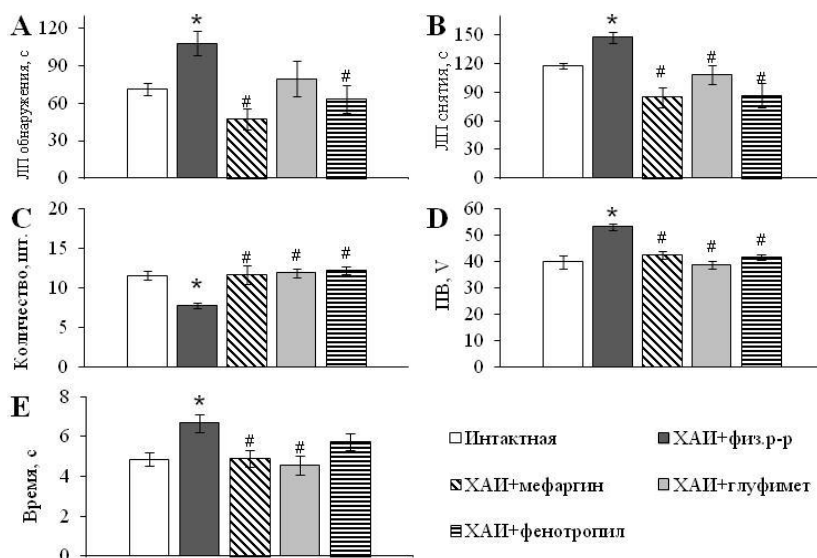


Рис. 2. ЛП обнаружения пластыря на правой и левой лапах животных (А), ЛП снятия пластыря с правой и левой лап животных (В) в «Адгезивном тесте», общее количество собранных кусочков на 4 сутки в «Лестничном тесте Монтойя» (С), ПВ животных при постепенном увеличении напряжения переменного тока в тесте «Электрокожная стимуляция» (Д), максимальное время отдергивания хвоста в тесте «Тепловая иммерсия хвоста при погружении в горячую воду» (Е) у животных после ХАИ, получавших мефаргин и глуфимет.

Обозначения: ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация, ЛП – латентный период, ПВ – порог вокализации. Различия статистически значимы: * – по t-критерию Стьюдента по сравнению с интактной группой, # – по критерию Ньюмана – Кейлса по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

«Рота-род» и продолжительность выполнения теста «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» – на 44 % ($p < 0,05$) и 58 % ($p < 0,05$) меньше соответственно.

У алкоголизированных животных, которым после этанола вводили мефаргин и глуфимет, длительность периода плавания была на 47 % ($p < 0,05$) и 67 % ($p < 0,05$), пройденное расстояние – на 45 % ($p < 0,05$) и 84 % ($p < 0,05$), а продолжительность удержания на канате – на 66 % ($p < 0,05$) и 75 % ($p < 0,05$) больше, чем у крыс контрольной группы. У самок, подвергавшихся

ХАИ и получавших препарат сравнения фенотропил, длительность плавания, пройденное расстояние и время удержания на канате были на 90 % ($p < 0,05$), 75 % ($p < 0,05$) и 40 % больше относительно показателей животных контрольной группы (рис. 1, А, В, С).

В «Адгезивном тесте» алкоголизованные животные контрольной группы в среднем на 52 % ($p < 0,05$) дольше, чем интактные, обнаруживали пластырь на левой и правой лапах и на 25 % ($p < 0,05$) дольше снимали пластырь с лап, что свидетельствует о выраженном нарушении тактильной чувствительности и мелкой моторики, очевидно, вследствие алкогольного повреждения нервной системы. Крысы с ХАИ, которым после отмены алкоголя вводили мефаргин, глуфимет и фенотропил, обнаруживали пластырь значительно быстрее животных контрольной группы – в среднем на 56 % ($p < 0,05$), 26 % и 41 % ($p < 0,05$) соответственно и на 42 % ($p < 0,05$), 26 % ($p < 0,05$) и 41 % ($p < 0,05$) быстрее удаляли пластырь с ладонной поверхности передних лап (рис. 2, А, В).

В «Лестничном тесте Монтойя» животные, которым после 6-месячной алкоголизации вводили физиологический раствор, собирали на 33 % ($p < 0,05$) меньше кусочков сыра, чем интактные, что согласуется с данными «Адгезивного теста» о нарушении мелкой моторики у крыс после ХАИ. Животные, получавшие после алкоголизации мефаргин, глуфимет и фенотропил, собирали на 50 % ($p < 0,05$), 53 % ($p < 0,05$) и 57 % ($p < 0,05$) больше кусочков сыра соответственно (рис. 2, С) по сравнению с контрольной группой.

В тесте «Электрокожная стимуляция» у животных контрольной группы ПВ при постепенном увеличении напряжения переменного тока был на 34 % ($p < 0,05$) больше по сравнению с интактными крысами. У животных с ХАИ, которым вводили мефаргин, глуфимет и фенотропил, ПВ при постепенном увеличении напряжения переменного тока был на 20 % ($p < 0,05$), 27 % ($p < 0,05$) и 22 % ($p < 0,05$) меньше по сравнению с животными контрольной группы (рис. 2, D).

В тесте «Тепловая иммерсия хвоста при погружении в горячую воду» у животных, которым после ХАИ вводили физиологический раствор, показатели температурной болевой чувствительности существенно отличались от интактных самок – максимальное время отдергивания хвоста у первых было на 37 % ($p < 0,05$) больше. У алкоголизованных самок, которым после 6-месячной алкоголизации вводили мефаргин и глуфимет и фенотропил, максимальное время отдергивания хвоста из горячей воды было на 26 % ($p < 0,05$), 32 % ($p < 0,05$) и 14 % меньше по сравнению с животными контрольной группы (рис. 2, Е).

По литературным данным, хроническое злоупотребление алкоголем ассоциируется с расстройством функции ходьбы, нарушением разных видов чувствительности, мелкой моторики, баланса, пространственной и временной ориентации [13].

В нашем исследовании у крыс после 6-месячной ХАИ отмечалось ухудшение физической работоспособности, которое выражалось в низких относительно интактных крыс показателях выносливости, координации движений и мышечной силы в тестах «Неизбегаемое принудительное плавание с грузом», «Рота-род» и «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате». У алкоголизованных животных после отмены этанола наблюдалось снижение тактильной, болевой и температурной чувствительности, нарушение мелкой моторики в соответствующих тестах.

Выявленные осложнения после ХАИ могут быть обусловлены негативным влиянием этилового спирта на структуру и функции ЦНС и ПНС, полинейропатией

и миопатией, которые возникают на фоне постоянного употребления алкоголя.

Результаты магнитно-резонансной томографии свидетельствуют об уменьшении объема лобной, височной, теменной, поясной и островковой долей коры мозга при алкоголизме [14]. Дефицит объема был также отмечен в таламусе и гиппокампе [15]. Показано, что ХАИ способствует развитию окислительного стресса и приводит к уменьшению в крови и головном мозге уровня тиамина, недостаток которого ассоциируется с эксайтотоксичностью, воспалением и нейродегенерацией [16, 17]. Длительное воздействие этанола и острый абстинентный синдром сопряжены с модуляцией синаптической передачи, связанной с изменением экспрессии, локализации и функционирования синаптических белков, ионных каналов, нарушением накопления, высвобождения, поглощения и катаболизма различных нейромедиаторов, что может привести к усилению алкогольной зависимости [18].

В основе алкогольной полинейропатии часто лежит аксональная дегенерация с вторичной демиелинизацией [4]. В экспериментальном исследовании S. Samantaray с соавт. было показано, что у мышей с хронической алкогольной зависимостью и абстиненцией отмечается значительная потеря аксональных (легкие и тяжелые нейрофиламенты) и миелиновых белков (основной белок миелина, протеолипидный белок), фосфодиэстеразы 2,3-циклических нуклеотидов в гиппокампе, мозжечке и спинном мозге [19].

Алкогольная миопатия может проявляться прогрессирующей слабостью проксимальных мышц, болью, локальной атрофией мышц, фасцикуляциями, миотонией и обусловлена множеством факторов, начиная от снижения регенеративной способности скелетных мышц вследствие нарушения адекватной пролиферации и дифференцировки миосателлитных клеток и заканчивая повышенным образованием активных форм кислорода и митохондриальной дисфункцией в мышечных волокнах [5].

Глуфимет, мефаргин и фенотропил способствовали увеличению физической работоспособности крыс опытных групп. У животных после ХАИ, получавших исследуемые соединения, отмечались более высокие по сравнению с контрольной группой показатели сенсомоторной функции. По эффективности действия глуфимет и мефаргин были сопоставимы или превосходили препарат сравнения.

Следует обратить внимание на то, что в условиях абстиненции мефаргин усиливал болевую чувствительность в тестах «Электрокожная стимуляция» и «Тепловая иммерсия хвоста при погружении в горячую воду», хотя недавние исследования показали, что у интактных крыс соединение РГПУ-260 (мефаргин) в дозе 25 мг/кг оказывает анальгетическое действие посредством снижения функциональной активности каналов $Na_v1.8$ [20]. Полученные нами результаты могут быть обусловлены использованием тестов, основанных на спинальных рефlekсах, в то время как соединение РГПУ-260 проявляет антиноцицептивный эффект в большей степени на супраспинальном уровне. Кроме того, из-за снижения в условиях ХАИ активности эндотелиальной NO-синтазы и количества оксида азота (NO), оказывающего альгетическое действие [21], наличие в составе мефаргина предшественника NO – L-аргинина, вероятно, приводит к увеличению болевой чувствительности у животных, получавших это соединение после алкоголизации.

Положительное влияние мефаргина, глуфимета и фенотропила на работоспособность, мелкую моторику и экстероцептивную чувствительность у животных после ХАИ может быть обусловлено их протекторным

эффектом в отношении эндотелия, нервной и сердечно-сосудистой систем. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у крыс после ХАИ, получавших соединение РГПУ-260 и глутимет, улучшалась инотропная функция сердца, отмечалось ограничение окислительного повреждения миокарда [8, 9]. В условиях иммобилизационно-болевого стресса глутимет способствует повышению активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, ослаблению процессов перекисного окисления липидов, увеличению сопряжения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях сердца и мозга крыс, нормализации гемостаза [7]. *In vitro* мефаргин усиливает рост аксонов нейронов сенсорных ганглиев в присутствии сыворотки больных спинальной мышечной атрофией, вероятно, за счет влияния на синтез эндотелиальной NO-синтазы [22]. По литературным данным, фенотропил применяется в комплексной терапии хронического алкоголизма и астенического синдрома, увеличивая устойчивость нервной ткани к токсическому действию этанола. Препарат оказывает стимулирующее влияние на двигательную активность и увеличивает физическую работоспособность [23].

Литература/References

1. Nunes P. T., Kipp B. T., Reitz N. L., Savage L. M. Aging with alcohol-related brain damage: critical brain circuits associated with cognitive dysfunction. *Int. Rev. Neurobiol.* 2019;148:101-168. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.09.002>
2. Hammoud N., Jimenez-Shahed J. Chronic neurologic effects of alcohol. *Clin. Liver Dis.* 2019;23(1):141-155. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.010>
3. Rice J., Gu C. Function and mechanism of myelin regulation in alcohol abuse and alcoholism. *Bioessays.* 2019;41(7):e1800255. <https://doi.org/10.1002/bies.201800255>
4. Курушина О. В., Барулин А. Е., Черноволенько Е. П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. *Медицинский Совет.* 2019;1:58-63. [Kurushina O. V., Barulin A. E., Chernovolenko E. P. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy sovet. – Medical Council.* 2019;1:58-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>
5. Simon L., Jolley S. E., Molina P. E. Alcoholic myopathy: pathophysiologic mechanisms and clinical implications. *Alcohol Res.* 2017;38(2):207-217.
6. Akbar M., Egli M., Cho Y., Song B., Noronha A. Medications for alcohol use disorders: An overview. *Pharmacology and therapeutics.* 2018;(185):1-75. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.007>
7. Перфилова В. Н., Попова Т. А., Прокофьев И. И., Островский О. В., Музыко Е. А., Тюреньков И. Н. Влияние глутимета на оксидантную систему, дыхание митохондрий сердца и головное давление, артериальное давление и показатели системы гемостаза у стрессированных животных. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017;80(3):18-25. [Perfilova V. N., Popova T. A., Prokofiev I. I., Ostrovsky O. V., Muzyko E. A., Tyurenkov I. N. The influence of glutimet on the oxidant system, mitochondrial respiration of heart and brain, blood pressure, and indices of hemostasis in stressed animals. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – Experimental and Clinical Pharmacology.* 2017;80(3):18-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-3-18-25>
8. Кустова М. В., Перфилова В. Н., Прокофьев И. И., Тюреньков И. Н. Влияние нового производного ГАМК-соединения РГПУ-260 на функциональные резервы сердца крыс, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020;170(11):590-596. [Kustova M. V., Perfilova V. N., Prokofiev I. I., Tyurenkov I. N. The effect of a new derivative of GABA, the compound RGPU-260 on the functional reserves of the heart of rats subjected to chronic alcohol intoxication. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine.* 2020;170(11):590-596. (In Russ.)].
9. Perfilova V. N., Kustova M. V., Popova T. A., Khusainova G. H., Prokofiev I. I. [et al.]. Cardioprotective effects of a

Закключение. Таким образом, у крыс после ХАИ отмечались уменьшение выносливости и мышечной силы, нарушение координации, чувствительности и мелкой моторики по сравнению с интактными животными. Мефаргин и глутимет нивелировали негативное действие хронической алкоголизации на физическую работоспособность и сенсомоторные функции крыс опытных групп. По эффективности действия глутимет и мефаргин были сопоставимы или превосходили препарат сравнения фенотропил.

Информированное согласие: Эксперименты осуществляли в соответствии с Приказом МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», Директивой Европейского Союза (2010) и Международными рекомендациями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или в иных научных целях» (1986). Данное исследование было одобрено Региональным независимым этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2095-2019 от 25.01.2019).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- new glutamic acid derivative in chronic alcohol intoxication. *Alcohol.* 2021;93(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2021.01.006>
10. Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Колик Л. Г., Столярчук В. Н., Вититнова М. Б. [и др.]. Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии. *Молекулярная медицина.* 2015;3:40-47. [Kryzhanovskii S. A., Tsorin I. B., Kolik L. G., Stolyaruk V. N., Vititnova M. B. [et al.]. Translation model of alcoholic cardiomyopathy. *Molekulyarnaya medicina. – Molecular medicine.* 2015;3:40-47. (In Russ.)].
11. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. Москва: Гриф и К, 2012. [Mironov A. N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' 1. Moscow: «Grif and K», 2012. (In Russ.)].
12. Чайка А. В., Черетаев И. В., Хусаинов Д. Р. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия.* 2015;1(67):161-171. [Chaika A. V., Cheretaev I. V., Khusainov D. R. Methods of experimental preclinical testing of the analgesic action of various factors in laboratory rats and mice. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo. Biologiya. Himiya. – Scientific notes of the Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry.* 2015;1(67):161-171. (In Russ.)].
13. Carvalho J. K. F., Pereira-Rufino L. D. S., Panfilio C. E., Silva R. D. A., Céspedes I. C. Effect of chronic alcohol intake on motor functions on the elderly. *Neurosci. Lett.* 2021;745:135630. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135630>
14. Sullivan E. V., Zahr N. M., Sassoon S. A., Thompson W. K., Kwon D. [et al.]. The role of aging, drug dependence, and hepatitis C comorbidity in alcoholism cortical compromise. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(5):474-483. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0021>
15. Pfefferbaum A., Kwon D., Brumback T., Thompson W. K., Cummins K. [et al.]. Altered brain developmental trajectories in adolescents after initiating drinking. *Am. J. Psychiatry.* 2018;175(4):370-380. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040469>
16. Liu D., Ke Z., Luo J. Thiamine deficiency and neurodegeneration: the interplay among oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy. *Mol. Neurobiol.* 2017;54(7):5440-5448. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0079-9>
17. Xu H., Liu D., Chen J., Li H., Xu M. [et al.]. Effects of chronic voluntary alcohol drinking on thiamine concentrations, endoplasmic reticulum stress, and oxidative stress in the brain of crossed high alcohol preferring mice. *Neurotox. Res.* 2019;36(4):777-787. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00032-y>
18. Roberto M., Varodayan F. P. Synaptic targets: Chronic alcohol actions. *Neuropharmacology.* 2017;122:85-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.013>

19. Samantaray S., Knaryan V. H., Patel K. S., Mulholland P. J., Becker H. C., Banik N. L. Chronic intermittent ethanol induced axon and myelin degeneration is attenuated by calpain inhibition. *Brain Res.* 2015;1622:7-21. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.06.014>
20. Tyurenkov I. N., Perfilova V. N., Vasil'eva O. S., Rogachevskii I. V., Penniyaynen V. A. [et al.]. GABA- and NO-ergic modulators control antinociceptive responses. *Activitas nerv. super. Rediviva.* 2018;60(1):101-108.
21. Rocha P. A., Ferreira A. F. B., Da Silva J. T., Alves A. S., Martins D. O. [et al.]. Effects of selective inhibition of nNOS and iNOS on neuropathic pain in rats. *Mol. Cell. Neurosci.* 2020;105:103497. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103497>
22. Соколова М. Г., Лопатина Е. В. Изучение влияния РГПУ 260 на рост нейритов в органотипической культуре нервной ткани в присутствии сыворотки крови больных спинальной мышечной атрофией 2 типа. *Гены и Клетки.* 2019;14(S):217-218. [Sokolova M. G., Lopatina E. V. Study of the effect of RGPU 260 on the growth of neurites in organotypic culture of nervous tissue in the presence of blood serum in patients with type 2 spinal muscular atrophy. *Geny i Kletki. – Genes and Cells.* 2019;14(S):217-218. (In Russ.)].
23. Потупчик Т. В., Веселова О. Ф., Гацких И. В. Фармакотерапевтические аспекты применения ноотропов у лиц с алкогольной зависимостью. *Медицинский алфавит.* 2019;2(19):37-41. [Potupchik T. V., Veselova O. F., Gatskikh I. V. Pharmacotherapeutic aspects of nootropics use in people with alcohol dependence. *Medicinskij alfavit. – Medical alphabet.* 2019;2(19):37-41. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19\(394\)-37-41](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-37-41)

Поступила 16.07.2021

Сведения об авторах:

Бородкина Людмила Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и фармации ИНМФО; тел.: 89033163411; e-mail: leborodkina@mail.ru

Смольнякова Юлия Андреевна, аспирант; тел.: 89199862010; e-mail: smolnyakova.yul@mail.ru

Музыка Елена Андреевна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии; тел.: 89275302241; e-mail: muzyko.elena@mail.ru

Тивон Яков Владимирович, заведующий кардиологическим отделением; тел.: 89023802639; e-mail: bob.80@inbox.ru

Тюренков Иван Николаевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации ИНМФО; тел.: 89033731941; e-mail: fibfuv@mail.ru

Петров Владимир Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии; тел.: 88442382454; e-mail: brain@sprintnet.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.72-002-08-031.84-092.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17096>

ISSN – 2073-8137

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ НА МОДЕЛИ КЛЕБСИЕЛЛЁЗНО-КАНДИДОЗНОГО АРТРИТА

О. Е. Челпаченко¹, А. П. Фисенко², Е. И. Данилова³,
А. А. Стадников^{1, 3}, Е. В. Иванова^{1, 3}, Н. Б. Перунова¹

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург,
Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

³ Оренбургский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

THE EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE DRUG EFFECTIVENESS FOR THE LOCAL TREATMENT OF THE JOINTS INFLAMMATORY DISEASES ON THE MODEL OF KLEBSIELLA-CANDIDA ARTHRITIS

Chelpachenko O. E.¹, Fisenko A. P.², Danilova E. I.³,
Stadnikov A. A.^{1, 3}, Ivanova E. V.^{1, 3}, Perunova N. B.¹

¹ Biomonitoring and Molecular-Genetic Researches Scientific Laboratory
of Cellular and Intracellular Symbiosis Institute, Orenburg, Russian Federation

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Orenburg State Medical University, Russian Federation

Для определения эффективности разработанного препарата в местном лечении воспалительных заболеваний суставов с условным названием «Линисдик гидрогель» (ЛГ), содержащего линкомицина гидрохлорид, нистатин, диклофенак натрия на основе кремнийорганического глицерогидрогеля с высокой транскутанной активностью, вос-