

- nerves with ultrasound in patients with traumatic amputation. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2021;67(3):357-364. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2021.7926>
19. Кузнецов В. П., Горгоц В. Г., Аникеев А. В., Губин А. В., Еманов А. А., Овчинников Е. Н. Имплантат культы трубчатой кости. Патент РФ на полезную модель № 194912, 2019; опубл. 30.12.2019, Бюл. № 1. [Kuznetsov V. P., Gorgots V. G., Anikeev A. V., Gubin A. V., Emanov A. A., Ovchinnikov E. N. Tubular bone stump implant. Patent RF, № 194912, 2019. (In Russ.)].
  20. Кузнецов В. П., Губин А. В., Горгоц В. Г., Аникеев А. В., Борзунов Д. Ю., Еманов А. А. Устройство для остеоинтеграции имплантата в кость культы нижней конечности. Патент РФ на полезную модель № 185647, 2018; опубл. 13.12.2018, Бюл. № 35. [Kuznetsov V. P., Gubin A. V., Gorgots V. G., Anikeev A. V., Borzunov D. Yu., Emanov A. A. Device for osseointegration of the implant into the bone of the stump of the lower limb. Patent RF, № 185647, 2018. (In Russ.)].
  21. Yvon A., Faroni A., Reid A. J., Lees V. C. Selective fiber degeneration in the peripheral nerve of a patient with severe complex regional pain syndrome. *Front. Neurosci.* 2018;12:207. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00207>
  22. Kaya Y., Sarikcioglu L. Sir Herbert Seddon (1903–1977) and his classification scheme for peripheral nerve injury. *Childs Nerv. Syst.* 2015;31(2):177-180.
  23. Muzio M. R., Cascella M. Histology, Axon. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
  24. Blanquie O., Bradke F. Cytoskeleton dynamics in axon regeneration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;51:60-69. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.02.024>
  25. Турбина Л. Г., Гордеев С. А. Нейропатическая боль: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Доктор.Ру.* 2013;5(83):56-60. [Turkina L. G., Gordeev S. A. Neuropathic pain: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Doktor.Ru. – Doctor.Ru.* 2013;5(83):56-60. (In Russ.)].

Поступила 01.04.2022

#### Сведения об авторах:

Варсегова Татьяна Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории морфологии; тел.: 89617519158; e-mail: varstn@mail.ru

Еманов Андрей Александрович, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник экспериментальной лаборатории; тел.: 89058529839; e-mail: a\_eman@list.ru

Кузнецов Виктор Павлович, доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией научных исследований биомеханики и инжиниринга; e-mail: wpkuzn@mail.ru

Овчинников Евгений Николаевич, кандидат биологических наук, заместитель директора по научной работе; тел.: (3522)452710; e-mail: office@rncvto.ru

© Коллектив авторов, 2023

УДК 615:547.466.3:616.89-008.441.13-099-092.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18013>

ISSN – 2073-8137

## ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ РГПУ-238 И РГПУ-260 НА ВАЗОДИЛАТИРУЮЩУЮ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

М. В. Кустова<sup>1</sup>, В. Н. Перфилова<sup>1,2</sup>, В. Е. Завадская<sup>1</sup>, С. В. Варламова<sup>1</sup>,  
А. С. Кучерявенко<sup>1</sup>, Е. А. Музыко<sup>1</sup>, И. И. Прокофьев<sup>1</sup>, И. Н. Тюренков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Медицинский научный центр, Волгоград, Российская Федерация

## THE INFLUENCE OF RSPU-238 AND RSPU-260 COMPOUNDS ON VASODILATING AND ANTITROMBOTIC FUNCTIONS OF RAT ENDOTHELIUM AFTER CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION

Kustova M. V.<sup>1</sup>, Perfilova V. N.<sup>1,2</sup>, Zavadskaya V. E.<sup>1</sup>, Varlamova S. V.<sup>1</sup>,  
Kucheryavenko A. S.<sup>1</sup>, Muzyko E. A.<sup>1</sup>, Prokofiev I. I.<sup>1</sup>, Tyurenkov I. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Center for Innovative Medicines, Volgograd, Russian Federation

Изучено влияние производных глутаминовой кислоты (соединение РГПУ-238) и ГАМК (соединение РГПУ-260) на функцию эндотелия и состояние тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у крыс после хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), которую моделировали в течение 24 недель посредством замены питьевой воды на 10 % раствор этанола с 5 % раствором сахарозы. После отмены этанола у крыс контрольной группы отмечалась эндотелиальная дисфункция – они имели низкие линейную и объемную скорости кровотока после введения ацетилхолина и L-NAME по сравнению с интактными животными, большое число десквамированных эндотелиоцитов. После ХАИ у крыс выявлены низкий уровень фибриногена, невысокие показатели степени и скорости агрегации тромбоцитов.

У крыс с ХАИ, получавших на следующий день после окончания алкоголизации соединения РГПУ-260 (25 мг/кг), РГПУ-238 (28,7 мг/кг) и милдронат (50 мг/кг) один раз в сутки внутривнутрибрюшинно в течение 14 дней, наблюдались значительно более выраженная по сравнению с контрольной группой реакция эндотелия на введение анализаторов и меньшее количество десквамированных эндотелиоцитов, увеличение скорости и степени агрегации тромбоцитов, а также повышение концентрации фибриногена до уровня, близкого к значениям интактных животных.

**Ключевые слова:** хроническая алкогольная интоксикация, эндотелиальная дисфункция, гемостаз, производные глутаминовой кислоты и ГАМК

The objective was to study the effect of the glutamic acid (compound RSPU-238) derivatives and GABA (compound RSPU-260) on endothelial function and the state of platelet and coagulation hemostasis in rats after chronic alcohol intoxication (CAI). The CAI was modeled for 24 weeks by replacing drinking water by 10 % ethanol solution with a 5 % sucrose solution. Endothelial dysfunction was observed in rats after the abolition of ethanol – they had low linear and volumetric blood flow rates after administration of acetylcholine and L-NAME compared to intact animals, a large number of desquamated endothelial cells. A low level of fibrinogen, low indicators of the degree and rate of platelet aggregation were revealed in rats after CAI. A significantly more pronounced reaction of the endothelium to the introduction of analyzers and a lower number of desquamated endothelial cells, an increase in the rate and degree of platelet aggregation, as well as the concentration of fibrinogen to a level close to the values of intact animals were observed in rats with CAI who received the next day after the end of alcoholization of the compounds RSPU-260 (25 mg/kg), RSPU-238 (28.7 mg/kg) and mildronate (50 mg/kg) intraperitoneally once a day for 14 days.

**Keywords:** chronic alcohol intoxication, endothelial dysfunction, hemostasis, derivatives of glutamic acid and GABA

**Для цитирования:** Кустова М. В., Перфилова В. Н., Завадская В. Е., Варламова С. В., Кучерявенко А. С., Музыко Е. А., Прокофьев И. И., Тюренок И. Н. ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ РГПУ-238 И РГПУ-260 НА ВАЗОДИЛАТИРУЮЩУЮ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):54-58. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18013>

**For citation:** Kustova M. V., Perfilova V. N., Zavadskaya V. E., Varlamova S. V., Kucheryavenko A. S., Muzyko E. A., Prokofiev I. I., Tyurenkov I. N. THE INFLUENCE OF RSPU-238 AND RSPU-260 COMPOUNDS ON VASODILATING AND ANTITROMBOTIC FUNCTIONS OF RAT ENDOTHELIUM AFTER CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):54-58. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18013> (In Russ.)

АДФ – аденозиндифосфат  
АФК – активные формы кислорода  
АцХ – ацетилхолин  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация

ADMA – асимметричный диметиларгинин  
eNOS – эндотелиальная NO-синтаза  
iNOS – индуцибельная NO-синтаза  
L-NAME – N-нитро-L-аргинин метиловый эфир  
NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат  
NMDA – N-метил-D-аспарат  
NO – оксид азота (II)

**Хронический алкоголизм – тяжелое заболевание, приводящее к серьезным медико-социальным последствиям [1]. Негативные эффекты алкоголя многогранны, могут быть вызваны прямым токсическим действием этанола и его метаболитов на клетки, окислительным стрессом, значительным нарушением энергетического обмена в тканях, увеличением скорости катаболизма белков со снижением их синтеза [2]. Структурные и функциональные изменения в эндотелии сосудов влияют на тромбоцитарный и плазменный гемостаз, наблюдаются гипокоагуляция, тромбоцитопения, уменьшается чувствительность к индукторам агрегации [3].**

Активные формы кислорода (АФК), особенно супероксиданион, взаимодействуя с NO, быстро уменьшают его количество, превращая в пероксинитрит, способствуют увеличению окисленных липопротеинов очень низкой плотности в интиме сосудов, развитию воспалительной реакции, изменению жесткости сосудов и ухудшению перфузии тканей. Пониженная выработка и биодоступность NO приводят к снижению вазодилатации [4], могут способствовать развитию синдрома хронически «оглушенного» миокарда, систолической и диастолической дисфункции [3].

В период отмены этанола возможно дальнейшее усугубление окислительного стресса и нарушений гемостаза [5], функция эндотелия восстанавливается лишь частично. В связи с этим поиск препаратов, оказывающих наряду с кардиопротекторным действием положительное влияние на функционирование эндотелия, является актуальным.

В ранее проведенных исследованиях показано, что соединения РГПУ-238 и РГПУ-260 обладают кардиопротекторным действием у крыс после хронической алкоголизации, улучшают сократимость миокарда [6, 7].

Цель исследования – изучение влияния соединений РГПУ-238 и РГПУ-260 на вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия у крыс после хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) для оценки их терапевтического потенциала.

**Материал и методы.** Экспериментальные процедуры осуществляли на 10-месячных крысах-самках линии Wistar (n=76) массой 280–320 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Россия). Моделирование ХАИ осуществляли заменой питьевой воды на 10 % раствор этанола с 5 % раствором сахарозы у животных в течение 24 недель [8].

Были сформированы группы: 1 – интактные самки (n=17), не употреблявшие алкоголь; 2 – алкоголизованные самки (n=59). После завершения алкоголизации крысы, получавшие алкоголь, были разделены на контрольную и три опытные группы. Крысам интактной (n=17) и контрольной групп (n=16) на следующий день после прекращения ХАИ один раз в сутки в течение 14 дней внутривнутрибрюшинно вводили физиологический раствор (0,1 мл/100 г веса животного), животным опытных групп вводили соединения РГПУ-238 в дозе 28,7 мг/кг (n=15), РГПУ-260 в дозе 25 мг/кг (n=13) и препарат сравнения милдронат в дозе 50 мг/кг (n=15) в аналогичном режиме. Милдронат был выбран в качестве эталонного препарата для изучения кардио-

протекторного действия соединений после ХАИ. Параллельно с изучением влияния РГПУ-238, РГПУ-260 и милдроната на инотропные резервы сердца было оценено их эндотелиопротекторное действие как дополнительная защитная функция после ХАИ. Соединения РГПУ-238 (диметиловый эфир гидрохлорида  $\beta$ -фенил-глутаминовой кислоты) и РГПУ-260 (композиция метилового эфира 4-амино-3-фенилбутановой кислоты с L-аргинином, соотношение 1:1) были синтезированы на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена (г. Санкт-Петербург). Милдронат (мельдоний, «Grindex», Латвия) использовали в виде готового раствора для инъекций.

Вазодилатирующую функцию эндотелия оценивали с помощью доплерографа «Минимакс-Допплер-К» (Минимакс, Россия). В ответ на внутривенное введение ацетилхолина (АцХ) (0,01 мг/кг), нитроглицерина (0,007 мг/кг) и L-NAME (10 мг/кг) регистрировали изменение линейной (Vas, см/сек) и объёмной (Qas, мл/мин) скоростей кровотока в проекции правой сонной артерии. Десквамированные эндотелиоциты определяли по методике J. Nladovcs в модификации Н. Н. Петрищева с соавт. (2001).

Изучение агрегации тромбоцитов проводили по методу G. Vorn в модификации З. А. Габбасова (1989) на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов Биола 220 LA (ООО НПФ «Биола», Россия) с использованием в качестве индуктора АДФ (1 мг/мл).

Концентрацию фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое (АЧТВ) и протромбиновое время определяли с помощью коммерческих наборов НПО «Ренам» (Россия) на коагулометре «Минилаб 701м» (ООО «ЭМКО», Россия). Время кровотечения регистрировали по прекращению кровотечения из кончика хвоста крысы в воде при температуре 37 °С. Подсчет количества тромбоцитов в мазке крови производили по Фонио, результат выражали в промилле [9].

Статистическую обработку данных производили, используя программу «Statistica 12.5» (StatSoft Inc., США). Предварительно по критерию Шапиро – Уилка определяли нормальность распределения. После этого для парного сравнения применяли t-тест Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни, для множественного – критерий Ньюмана – Кейлса и тест Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В группе интактных животных после введения АцХ линейная и объёмная скорости кровотока увеличились относительно исходных данных на 76,7 и 79 % соответственно, у животных группы негативного контроля прирост для обоих показателей составил 40,7 % ( $p < 0,05$ ). Введение L-NAME способствовало уменьшению скоростей кровотока относительно исходных значений у самок, не подвергавшихся ХАИ, на 68,4 и 68,6 % по сравнению с крысами контрольной группы, у которых снижение кровотока составило 37,8 и 38 %.

В группе животных после ХАИ, получавших соединения РГПУ-238 и РГПУ-260, в ответ на АцХ по-

казатели обеих скоростей увеличились на 95 и 124,8 % относительно исходных значений. У самок после алкоголизации, получавших милдронат, приросты Vas и Qas составили 98,8 и 110,4 % соответственно. Таким образом, эндотелийзависимая вазодилатация была выше в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) у самок, получавших соединение РГПУ-238, в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) у крыс, которым вводили соединение РГПУ-260, и в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) у животных, получавших милдронат, по сравнению с контрольной группой (рис. А).

Статистически значимых различий показателей кровотока при введении нитроглицерина между группами не отмечалось (рис. В).

Введение L-NAME снижало линейную скорость кровотока у самок, получавших соединения РГПУ-238, соединения РГПУ-260 и милдронат на 59,7 %, 56,1 % и 56,2 % соответственно относительно исходных значений (рис. С).

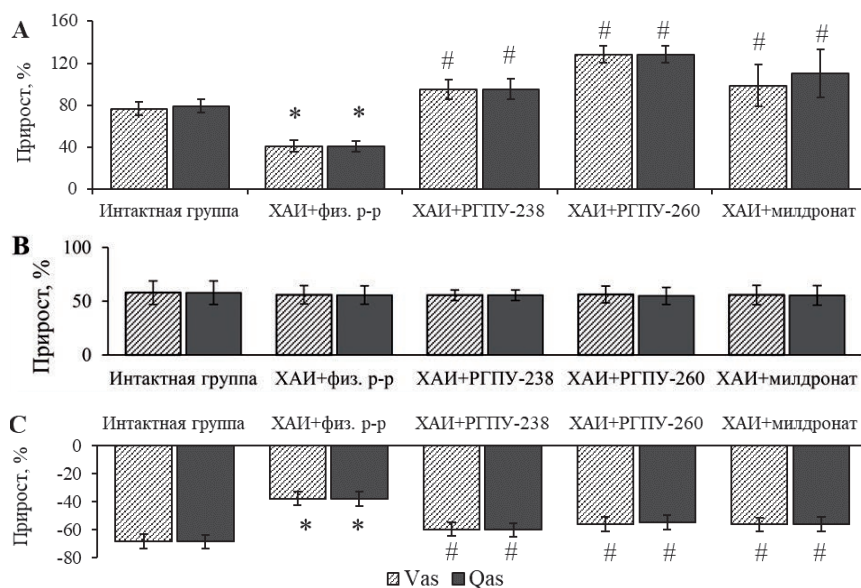


Рис. Влияние соединений РГПУ-238 и РГПУ-260 на изменение линейной и объёмной скоростей кровотока в сонной артерии крыс после ХАИ при внутривенном введении ацетилхолина (А), нитроглицерина (В) и L-NAME (С). Примечание: \* –  $p < 0,05$  относительно показателей интактной группы (t-критерий Стьюдента); # –  $p < 0,05$  относительно показателей контрольной группы (критерий Ньюмана – Кейлса)

Для оценки состояния эндотелия определяли содержание десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови. Выявлено существенно большее их количество у крыс после ХАИ по сравнению с интактными животными. У самок, получавших соединения РГПУ-238, РГПУ-260 и милдронат, число эндотелиоцитов в периферической крови, напротив, было значительно ниже, чем в группе негативного контроля (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние соединений РГПУ-238 и РГПУ-260 на количество десквамированных эндотелиоцитов ( $\times 10^4$ /л) у крыс после ХАИ ( $M \pm m$ )**

Ин-тактная группа	ХАИ+ физ. p-p	ХАИ+ РГПУ-238	ХАИ+ РГПУ-260	ХАИ+ милдронат
5,5±0,6	8,7±0,6*	3,9±0,7**	4,3±0,4**	4,7±0,8**

Примечание: \* –  $p < 0,05$  относительно показателей интактной группы (U-критерий Манна – Уитни); \*\* –  $p < 0,05$  относительно показателей контрольной группы (критерий Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна).

Скорость и степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у крыс после ХАИ были существенно ниже, чем у животных интактной группы. У алкоголизованных крыс, получавших после отмены алкоголя соединения РГПУ-238, РГПУ-260 и милдронат, наблюдали большую скорость и степень агрегации по сравнению с контрольной группой. Достоверные различия

коагуляционного гемостаза между исследуемыми группами наблюдались только для показателей фибриногена. АЧТВ и протромбиновое время были практически одинаковы. Продолжительность кровотечения также статистически различалась между группами животных (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние соединений РГПУ-238 и РГПУ-260 на показатели гемостаза у крыс после ХАИ (M±m)**

Показатель	Интактная группа	ХАИ+ физ. р-р	ХАИ+ РГПУ-238	ХАИ+ РГПУ-260	ХАИ+ милдронат
Фибриноген, г/л	2,5±0,1	1,6±0,1*	1,8±0,1#	1,8±0,1#	2,5±0,2#
АЧТВ, с	25,5±1,7	21,6±1,7	20,4±0,6	21,7±1,1	18,7±1,4
ПВ, с	18,4±0,5	17,0±0,6	17,6±0,6	15,2±0,4	17,2±0,7
Степень агрегации, %	20,8±1,2	8,9±0,8*	20,5±1,8#	21,6±0,8#	12,6±1,0#
Скорость агрегации, %/мин	24,4±1,7	8,5±1,0*	20,1±1,6#	22,4±0,8#	13,4±1,2#
Количество тромбоцитов, %о	47,9±3,8	54,0±7,0	55,8±2,0	61,4±2,5	41,4±2,6
Время кровотечения, с	73,7±7,7	224,3±28,7*	63,8±12,9#	70,3±17,6#	272,1±37,3

Примечание: \* – p<0,05 относительно показателей интактной группы (t-критерий Стьюдента); # – p<0,05 относительно показателей контрольной группы (критерий Ньюмана – Кейлса).

ХАИ оказывает комплексное воздействие на организм в целом и сердечно-сосудистую систему в частности. Среди основных патофизиологических эффектов этилового спирта рассматривают митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, апоптоз кардиомиоцитов, воспалительные реакции, прямые повреждения клеточных структур сердца и эндотелия сосудов, приводящие к нарушению регуляции сосудистого тонуса и гемостаза [10].

Одним из основных скрининговых тестов для оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза служит определение времени кровотечения. У крыс после ХАИ наблюдалось увеличение продолжительности кровотечения более чем в 3 раза, причиной этому может явиться снижение числа тромбоцитов и их агрегационной способности [11, 12]. Решающее значение для активации тромбоцитов имеет повышение внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>. Вход Ca<sup>2+</sup> в тромбоциты и последующая их агрегация ослаблялись в присутствии этанола [11].

Не менее важным механизмом уменьшения агрегационной способности тромбоцитов считается ингибирование этанолом фосфолипазы А2 также из-за уменьшения концентрации внутриклеточного кальция, приводящего к снижению активности усиливающего агрегацию тромбоцитов тромбоксана А2 [13] и активности протеинкиназы С.

Еще одним механизмом удлинения времени кровотечения при ХАИ можно рассматривать снижение синтеза факторов свертывания, в частности фибриногена: его концентрация у крыс после отмены этанола была значительно ниже, чем у интактных животных, что соответствует данным литературы [14].

Длительное употребление алкоголя провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствуют более низкий прирост скоростей кровотока в ответ на введение ацетилхолина и L-NAME, а также увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов, в основе чего лежат сниженная активность eNOS, дефицит NO и провоцируемый этанолом окислительный стресс, усиливающий формирование АФК [15].

Соединения РГПУ-238 и РГПУ-260 уменьшали время кровотечения за счет увеличения агрегации тромбоцитов у крыс после ХАИ до уровня, близкого к

значениям интактных животных. Будучи производным глутаминовой кислоты, РГПУ-238 выполняет свои функции через ионотропные и метаболитные рецепторы, которые локализуются на многих типах клеток, в том числе тромбоцитах, мегакариоцитах. Связывание глутамата с AMPA-рецепторами тромбоцитов увеличивает внутриклеточную концентрацию натрия и деполаризует тромбоциты, что является важным этапом их активации [16]. Однако в предыдущих наших исследованиях РГПУ-238 приводило к снижению стресс-индуцированной гиперагрегации тромбоцитов, вероятно, в результате способности глутамата активировать NMDA-рецепторы и посредством повышения концентрации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> стимулировать eNOS, увеличивая синтез оксида азота, обладающего антиагрегантным действием. Увеличение активности eNOS способствовало улучшению функционирования сосудистого эндотелия под действием соединения РГПУ-238.

Механизм эндотелиопротекторного действия РГПУ-260, вероятно, связан с наличием L-аргинина, который может использоваться в качестве субстрата для синтеза оксида азота eNOS сосудов. Повышение продукции NO улучшает системную гемодинамику, корригируя метаболические нарушения в клетках. Содержащийся в составе композиции мефебут может ограничивать нарушения синтеза и высвобождения ГАМК после отмены алкоголя. РГПУ-260 обладает антиоксидантным действием, улучшает функционирование митохондрий в клетках сердца, головного мозга на фоне длительного употребления алкоголя [17].

**Заключение.** ХАИ приводит к развитию эндотелиальной дисфункции у крыс, о чем свидетельствуют низкие линейная и объемная скорости кровотока после введения ацетилхолина и L-NAME по сравнению с интактными животными, большое число десквамированных эндотелиоцитов, пониженный уровень фибриногена и невысокие показатели скорости и степени агрегации тромбоцитов. Соединения РГПУ-238 и РГПУ-260 ограничивают проявления абстинентного синдрома, оказывая эндотелиопротекторное действие.

*Информированное согласие:* Экспериментальное исследование проведено в полном соответствии с

требованиями надлежащей лабораторной практики, изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 53434-2009), с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биоло-

гических исследований с использованием животных (1985), Общими этическими принципами экспериментов на животных (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003) и положительным заключением этического комитета.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Сабгайда Т. П., Землянова Е. В. Преждевременная смертность и факторы риска как индикаторы программ снижения смертности в России. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017;55(3):31-36. [Sabgayda T. P., Zemlyanova E. V. Premature mortality and risk factors as indicators of mortality reduction programs in Russia. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. – *Social aspects of population health*. 2017;55(3):31-36. (In Russ.)].
2. Le Daré B., Lagente V., Gicquel T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug Metab. Rev.* 2019;51(4):545-561. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1679169>
3. Zuchi C., Tritto I., Carlucci E., Mattei C., Cattadori G., Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2020;25(1):21-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09881-3>
4. Phillips S. A., Osborn K., Hwang C. L., Sabbahi A., Piano M. R. Ethanol induced oxidative stress in the vasculature: friend or foe. *Curr. Hypertens. Rev.* 2020;16(3):181-191. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190325124622>
5. Silczuk A., Habrat B. Alcohol induced thrombocytopenia. Current review. *Alcohol*. 2020;86:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2020.02.166>
6. Perfilova V. N., Kustova M. V., Popova T. A., Khusainova G. H., Prokofiev I. I. [et al.]. Cardioprotective effects of a new glutamic acid derivative in chronic alcohol intoxication. *Alcohol*. 2021;93(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2021.01.006>
7. Кустова М. В., Перфилова В. Н., Прокофьев И. И., Тюренков 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'noj biologii i mediciny*. – *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2020;170(11):590-596. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-590-596>
8. 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., Kolic 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.)].
9. Жоголев Д. К., Поляков А. С. Диагностика ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2018;37(1.51):217-220. [Zhogolev D. K., Polyakov A. S. Diagnostics of EDTA-associated pseudothrombocytopenia. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. – *News of the Russian Military Medical Academy*. 2018;37(1.51):217-220. (In Russ.)].
10. Piano M. R. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res.* 2017; 38(2): 219-241.
11. Marumo M., Wakabayashi I. Ethanol-induced inhibition of platelet aggregation in whole blood from healthy donors. *J. Clin. Toxicol.* 2015;5:239. <https://doi.org/10.4172/2161-0495.1000239>
12. Ekawa K., Marumo M., Wakabayashi I. Inhibition by ethanol of shear stress-induced formation of platelet thrombi in whole blood. *Alcohol Alcoholi*. 2019;54(1):13-18. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agy081>
13. Филькин С. Ю., Липкин А. В., Федоров А. Н. Суперсемейство фосфолипаз: структура, функции и применение в биотехнологии. *Успехи биологической химии*. 2020;60:369-410. [Filkin S. Yu., Lipkin A. V., Fedorov A. N. Superfamily of phospho-lipases: structure, function and application in biotechnology. *Uspekhi biologicheskoy himii*. – *Advances in biological chemistry*. 2020;60:369-410. (In Russ.)].
14. Eismann H., Sieg L., Ahmed H., Teske J., Behrendt P. [et al.]. Influence of alcohol consumption on blood coagulation in rotational thromboelastometry (ROTEM): an in-vivo study. *Korean J. Anesthesiol.* 2020;73(4):334-341. <https://doi.org/10.4097/kja.20071>
15. Чернов И. А., Кириллов Ю. А., Арешидзе Д. А., Козлова М. А., Макарецва Л. А., Штемплевская Е. В. Влияние этанола на развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. *Медицинская наука и образование Урала*. 2020;3:143-149. [Chernov I. A., Kirillov Yu. A., Areshidze D. A., Kozlova M. A., Makartseva L. A., Shtemplevskaya E. V. The effect of ethanol on the development of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala*. – *Medical science and education of the Urals*. 2020;3:143-149. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-3-143-149>
16. Kalev-Zylinska M. L., Green T. N., Morel-Kopp M.-C., Sun P. P., Park Y.-E. [et al.]. N-methyl-D-aspartate receptors amplify activation and aggregation of human platelets. *Thromb. Res.* 2014;133(5):837-847. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.02.011>
17. Popova T. A., Kustova M. V., Khusainova G. Kh., Perfilova V. N., Prokofiev I. I. [et al.]. Changes in the respiratory function of the heart and brain mitochondria of animals after chronic alcohol intoxication affected by a new GABA derivative. *Res. Results Pharmacol.* 2021;7(1):33-40. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.7.60469>

Поступила 25.05.2021

### Сведения об авторах:

Кустова Маргарита Валерьевна, аспирант кафедры фармакологии и фармации ИНМФО; тел.: 89044007615; e-mail: kustova13@gmail.com

Перфилова Валентина Николаевна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры; тел.: 89053945451; e-mail: vnperfilova@mail.ru

Завадская Валерия Евгеньевна, студентка; тел.: 89173305974; e-mail: valzavadskaya@ya.ru

Варламова Софья Владимировна, студентка; тел.: 89178441212; e-mail: varlamovasophia@yandex.ru

Кучерявенко Аида Сергеевна, студентка; тел.: 89616579838; e-mail: kucheryavenkoaida@yandex.ru

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

Прокофьев Игорь Игоревич, ассистент кафедры судебной медицины; тел.: 89047501269; e-mail: igog.prokofiev@mail.ru

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