

Отрезвляющие средства, изменяющие токсикокинетику этанола

- ГОЛОВКО А.И.** д.м.н., профессор, старший научный сотрудник НИЛ лекарственной и экологической токсикологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6, тел. (812) 292-32-06, e-mail: prgolovko@inbox.ru
- БАШАРИН В.А.** д.м.н., профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. ак. Лебедева, 6, тел. (812) 292-32-06, e-mail: basharin1@yandex.ru
- БОНИТЕНКО Е.Ю.** д.м.н., профессор, зам. директора Института токсикологии ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1, тел. (812) 365-06-80, e-mail: eu_bonitenko@mail.ru
- ИВАНОВ М.Б.** д.м.н., старший научный сотрудник НИЛ лекарственной и экологической токсикологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6, тел. (812) 292-32-06, e-mail: kkbk@bk.ru
- СОФРОНОВ Г.А.** академик РАМН, начальник научно-исследовательской лаборатории лекарственной и экологической токсикологии научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6, тел. (812) 292-32-06, e-mail: vmeda-dissovet@yandex.ru

Рассмотрены проблемы классифицирования отрезвляющих средств. Целесообразным представляется распределение отрезвляющих агентов в зависимости от их способности влиять на токсикокинетические и токсикодинамические процессы, сопряжённые с острой алкогольной интоксикацией. Кратко изложены современные взгляды на биотрансформацию этанола и возможности её моделирования с помощью отрезвляющих средств.

Ключевые слова: отрезвляющие средства, этанол, токсикокинетика

Введение

Людские потери, сопряжённые с алкоголизацией, включают в себя случаи фатальных отравлений и смертность от косвенных последствий злоупотребления алкогольными напитками (соматическая патология, убийства, самоубийства, дорожно-транспортные происшествия и пр.). Как следует из данных Федеральной службы государственной статистики, в России смертность от случайных отравлений алкоголем составила (тыс. чел.): в 1970 г. — 18,7; в 1975 г. — 23,2; в 1980 г. — 32,1; в 1985 г. — 23,5; в 1990 г. — 16,1; в 1995 г. — 43,5; в 1996 г. — 35,2; в 1997 г., — 27,9; в 1998 г. — 26,1; в 1999 г. — 29,9; в 2000 г. — 37,2; в 2001 г. — 41,1; в 2002 г. — 44,7; в 2003 г. — 45,0; в 2004 г. — 42,7; в 2005 г. — 41,6; в 2006 г. — 28,5; в 2007 г. — 25,2; в 2008 г. — 23,9; в 2009 г. — 21,3; в 2010 г. — 19,1 [21].

По-видимому, Российская Федерация по данному виду статистики занимает одно из ведущих мест в мире. В большинстве стран Западной Европы и в США число умирающих от острых отравлений этанолом в десятки-сотни раз меньше.

Наиболее существенным фактором ослабления алкогольного пресса на российскую популяцию следует считать мероприятия государственного уровня социально-экономической направленности, в том числе изменения акцизной политики, ужесточение регламентов обо-

рота алкогольной продукции и пр. Медицинская служба может оказать в этом плане положительный эффект, разрабатывая и внедряя новые средства лечения алкоголизма, острых отравлений этанолом, а также отрезвляющих агентов. Обсуждению проблемы отрезвляющих средств (ОС), влияющих на токсикокинетику алкоголя, посвящён данный обзор.

Место отрезвляющих средств среди лекарственных препаратов, используемых для ослабления вредного воздействия этанола

По мнению B.J. Liskow и D.W. Godwin [38], совокупность лекарственных средств, используемых для купирования негативных последствий алкоголизации, можно распределить следующим образом:

- лекарства, используемые для устранения проявлений синдрома отмены;
- средства, ослабляющие влечение к алкоголю (антикрейвинговые);
- препараты, вызывающие аверсивную реакцию при приёме этанола;
- агенты, ослабляющие психотические расстройства при алкоголизме;
- ОС.

Ясно, что в данный перечень должны быть включены и препараты с иной фармакологической активностью: гепато-, церебро- и кардиопротекторы, иммуномодуляторы и др., а сами ОС едва ли занимают важное место в

иерархии приведённого списка антиалкогольных агентов. Тем не менее, ОС рассматриваются как самостоятельная совокупность лекарственных средств. Попытка классификации их предпринята С.К. Erickson [28]. Выделены следующие группы отрезвляющих средств:

- стимуляторы ЦНС (амфетамины, аналептики). Их отрезвляющая активность расценивается как очень низкая и поиск ОС с подобным фармакологическим спектром малоперспективен;
- модуляторы моноаминергических систем головного мозга. Например, -метил-пара-тирозин, ингибирующий синтез дофамина, ослабляет этанолиндукцированную эйфорию у людей. Предшественник дофамина L-DOPA устраняет изменения ЭЭГ, нарушения двигательных функций и внимания при экспозициях к этанолу;
- аверсивное действие обнаружено у солей лития, а у солей кальция — способность ослаблять воздействие этанола на возбудимые мембраны (опыты *in vitro*). Однако в условиях *in vivo* эффекты ионов кальция не выявляются;
- установлено отрезвляющее действие неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона, но данные клинических испытаний весьма противоречивы;
- ускоряют выведение этанола из организма моносахарид фруктоза и гипохолестеринемическое средство мисклерон (клофибрат, атромидин С, липомид). Отрезвляющий эффект развивается медленно, в связи с чем данные ОС считаются малоперспективными;
- способностью связывать ацетальдегид обладают донаторы SH-групп (цистеин, N-ацетил-L-цистеин, меркаптоэтанол);
- развитие седативных эффектов алкоголя ослабляют аминокислоты: лизин, аргинин, орнитин, глицин. Слабо влияют на острую токсичность этанола (оценка по величине DL_{50});
- гормон, высвобождающий тиротропин (тиролиберин или рилизинг-фактор тиротропина);
- ингибиторы синтеза простагландинов (ПГ) индометацин, аспирин, мефенамовая кислота, ацетаминофен и др.

Заметно, что приведённая классификация распределяет ОС преимущественно по перспективности, химическому строению и по особенностям фармакологического профиля. К примеру, по мнению автора, наиболее перспективным в практическом отношении считается поиск ОС среди соединений, содержащих SH-группы, солей Li и Ca^{2+} , а также пептидов типа тиролиберина.

Последующее развитие наркологии и токсикологии показало, что классификация ОС, предложенная С.К. Erickson в 1983 г., требует определённой коррекции, а представленная иерархия перспективности препаратов оспаривается некоторыми авторами (подробнее см. обзор Д.Н. Мясникова и др. [9]). За последние десятилетия значительно расширился и сам перечень отрезвляющих агентов. Поэтому назрела необходимость распределить ОС в соответствии с тактикой их применения, механизмами отрезвляющей активности и по иным параметрам:

- в зависимости от их предназначения (как вспомогательное средство при выведении пациентов из алкогольной комы или для ослабления проявлений опьянения лёгкой/средней степени);
- в зависимости от скорости наступления отрезвляющего эффекта, его длительности и вероятности повторного развития состояния опьянения (комы);
- в зависимости от того, при каком режиме введения наблюдается отрезвляющий эффект (при профилактическом, при лечебном или в обоих случаях);
- в зависимости от способности модифицировать процессы токсикокинетики и/или токсикодинамики этанола;
- деление по принципу общей эффективности конкретного отрезвляющего средства (группы препаратов), которое бы учитывало степень ослабления депримирующего¹ действия алкоголя, быстроту наступления отрезвления, вероятность развития повторной седации, широту терапевтического действия, наличие способности модифицировать как токсикокинетику этанола, так и токсикодинамические процессы и иные признаки.

К сожалению, надёжные критерии для подобного разграничения ОС к настоящему времени пока не разработаны.

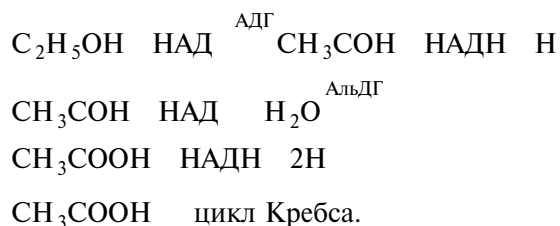
Представляется, что наиболее понятной и простой классификацией можно считать распределение отрезвляющих агентов в зависимости от их способности влиять на токсикокинетические и токсикодинамические процессы, сопряжённые с острой алкогольной интоксикацией.

Моделирование процессов токсикокинетики этанола как инструмент при создании ОС

Токсикокинетика этанола у млекопитающих изучена весьма подробно. Не менее 80% спирта окисляется в печени с участием алкогольдегидрогеназы (АДГ, КФ 1.1.1.1., цинксодержащий фермент, локализован в цитозоле гепатоцитов). Образующийся при

¹ В данной статье под депримирующим действием этанола подразумевается его способность угнетать функции ЦНС: седатирующие (в том числе, и снотворные) эффекты, анксиолитическую, миорелаксирующую, противосудорожную активность. Алкогольная кома может рассматриваться как крайнее проявление депримирующего действия. Следовательно, термины седативный и депримирующий, седация и депримация, хотя и определяются по-разному, в данной работе используются как идентичные.

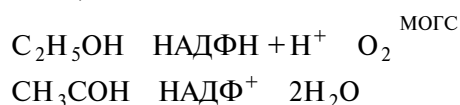
этом ацетальдегид под влиянием неспецифической альдегиддегидрогеназы (ацетальдегиддегидрогеназа, АльДГ, КФ 1.2.1.3., молибденсодержащий фермент, локализован в митохондриях) превращается в уксусную кислоту, которая поступает в цикл Кребса [1]. Оба фермента в качестве акцептора водорода используют окисленный никотинамидадениндинуклеотид:



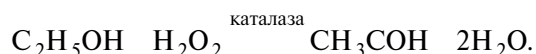
Как видно, в результате окисления этанола происходят накопление восстановленного НАД и соответственно снижение концентрации его окисленной формы. Учитывая, что многие окислительные процессы в печени протекают с участием НАД⁺ (метаболизм триглицеридов, жирных кислот, гормонов и т.д.), можно говорить о серьёзных нарушениях функции гепатоцитов.

Ацетальдегид, первый метаболит окисления этилового алкоголя, относится к короткоживущим, но необычайно активным соединениям. Он влияет на биологические мембраны, ионные каналы, ферменты, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, нейромедиаторы и т.д. (см. обзоры [14, 20]). Некоторые из перечисленных взаимодействий, например модуляция ацетальдегидом различных нейромедиаторных систем ионных каналов, вполне могут рассматриваться в качестве механизмов депримирующего действия. Не вызывает сомнений важная роль ацетальдегида в модификации обмена опиоидных нейропептидов, катехоламинов, серотонина.

Значительно меньшее количество этанола утилизируется с участием микросомальной этанолюкисляющей системы печени² (МЭОС), которую следует рассматривать как часть монооксигеназных систем (МОГС):



и каталазы эритроцитов и печени:



Метаболизм этанола с участием МОГС впервые описан С.С. Lieber и L.M. DeCarli в конце 60-х годов XX века. Ими же отмечено усиление активности

микросомальных ферментов после хронической алкоголизации [36, 37]. При этом основным ферментом МОГС, участвующим в метаболизме этилового спирта, считается цитохром Р-450 2Е1 (СУР2Е1). Менее значима роль цитохромов СУР1А2, СУР3А4.

В норме вклад МЭОС в окисление этанола составляет около 10%, а для каталазного пути метаболизма эта величина ещё меньше³. Однако значение двух последних путей биотрансформации этанола постепенно повышается в случаях хронической алкоголизации. В таких условиях возрастает метаболическая активность всех трёх путей окисления этанола (АДГ, МОГС и каталаза) [14], хотя соотношение сдвигается в сторону МЭОС печени.

Окисление этанола в головном мозге существенно отличается от соответствующего процесса в печени. Оно осуществляется четырьмя путями: с участием каталазы, цитохрома Р-450 2Е1, АДГ и посредством неидентифицированных ферментных систем. По первому пути метаболизируется 60% спирта, по второму — 20%. Оставшееся количество этанола разрушается алкогольдегидрогеназой и другими ферментами [6, 34, 48].

Ацетальдегид способен к связыванию с биогенными аминами. При этом появляются биологически активные интермедиаты сальсоинол (1-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, образуется посредством связывания дофамина с ацетальдегидом), -карболины (гарман, норгарман, гармалин, t-бутиловый эфир -карболин-3-карбоксилата, 3-пропокси- -карболингидрохлорид и др., образуются при конденсации ацетальдегида с индоламинами). Обобщающая схема метаболизма этанола представлена на рис. 1.

Тем не менее, несмотря на обширные знания об интермедиатах, нет чётких представлений о конкретном вкладе каждого из них в реализацию депримирующего действия при алкогольной интоксикации.

Отрезвляющие средства, ускоряющие токсикокINETИКУ этанола и его метаболитов, можно распределить, как минимум, по двум группам:

- способные к прямому взаимодействию с алкоголем и его метаболитами;
- индукторы ферментативного звена биотрансформации спирта.

Агенты первой группы (гипохлорит натрия, метабисульфит натрия, перекись водорода, перманганат калия и др.) обладают окислительным потенциалом, являясь донаторами активных форм кислорода. Это определяет высокую биологическую активность данных средств и сложность мониторинга их побочных эффектов. Тем не менее, имеются сведения о воз-

² Термин *микросомальная этанолюкисляющая система* предложен американскими учёными С.С. Lieber и L.M. DeCarli [36, 37].

³ В тканях головного мозга грызунов каталаза обеспечивает окисление не менее 60% поступившего этанола [6, 34, 48].

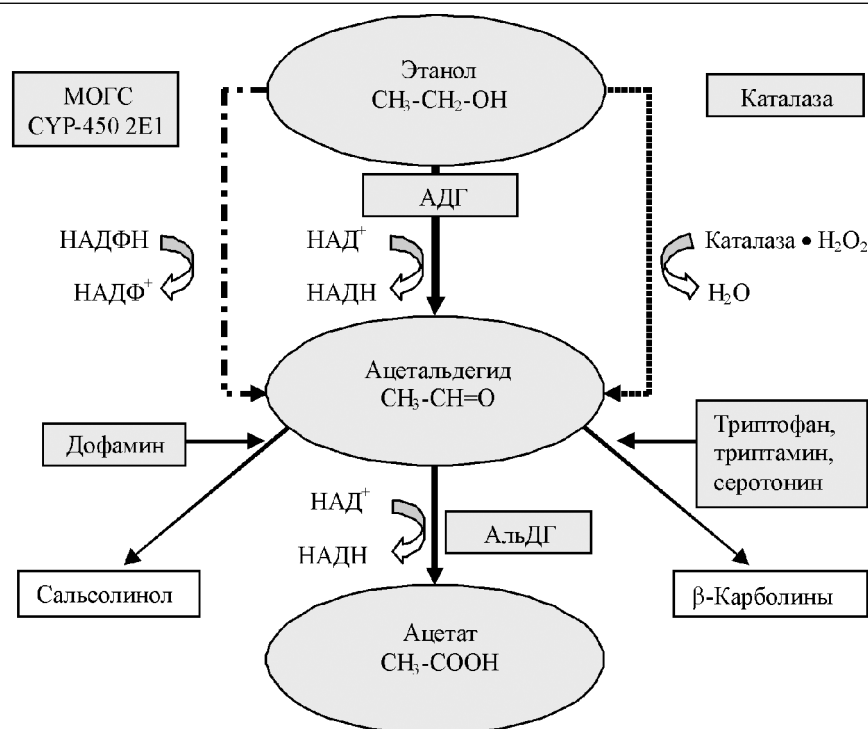


Рис. 1. Схема метаболизма этанола [34], с дополнениями

возможности использования гипохлорита натрия при лечении острых отравлений алкоголем [2, 16, 17]. Так, применение гипохлорита натрия (0,06%-ный раствор, 400 мл, через центральный венозный катетер) в комплексе детоксикационных мероприятий ускоряло выведение этанола из крови более чем в 3 раза. Длительность комы уменьшалась в 2 раза.

Следовательно, можно говорить о способности данного препарата ослаблять депримирующее действие алкоголя [2]. Похожие данные приводятся в работах [5, 16]. При этом гипохлорит натрия и иные агенты с подобной активностью лишь условно можно относить к ОС, учитывая медленное развитие отрезвляющего эффекта. Однако в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях алкоголем такие препараты находят всё более широкое применение.

К модуляторам токсикокинетики этанола можно отнести и так называемые секвестрирующие агенты, способные связывать спирт и его метаболиты, лишая их, тем самым, биологической активности. Пока к таковым относят D-пеницилламин и L-цистеин, инактивирующих ацетальдегид с образованием нетоксичных 2,5,5-триметилтиазолидин-4-карбоксикислоты и 2-метилтиазолидин-4-карбоксикислоты соответственно [41, 42]. В настоящее время D-пеницилламин и L-цистеин широко используются в качестве экспериментальных средств для модуляции аддиктивных свойств ацетальдегида. Способность данных агентов оказывать отрезвляющее действие весьма сомнитель-

на. Так, L-цистеин, напротив, усиливал депримирующее действие этанола у мышей-самцов линии Swiss-Webster. Грызунам, у которых восстановился рефлекс переворачивания после этанолиндукции сна (внутрибрюшинно, 4 г/кг), в желудочки мозга вводили аминокислоту (1, 15 или 25 мкМ/кг). В таких условиях наблюдалась повторная утрата рефлекса. Усиление депримирующего действия этанола L-цистеином носило дозозависимый характер. L-цистеин при изолированном использовании не индуцировал утрату рефлекса у intactных мышей. Феномен усиления депримирующего действия этанола L-цистеином включает ГАМК_Aергические механизмы, поскольку антагонист низкоаффинных ГАМК_A-рецепторов бикикуллин устранял эффекты L-цистеина. Усиливалось депримирующее действие алкоголя и при предварительном введении предшественника L-цистеина L-2-оксотиазолид-4-карбоксилата (внутрибрюшинно, 15 мМ/кг, за 2 ч до этанола) [29, 30].

Отечественными авторами оценивалась отрезвляющая активность дитионита натрия, ускоряющего токсикокинетику ацетальдегида. Препарат вводили внутривенно крысам-самцам, предварительно отравленным этанолом (внутрибрюшинно, 3 г/кг, за 15 мин до антидота). В таких условиях препарат не влиял на депримирующие эффекты спирта и не уменьшал летальность экспериментальных животных [7].

ОС, усиливающие метаболизм спирта посредством индукции ферментативного звена, принадлежат преи-

мущественно к препаратам растительного происхождения. Способностью влиять на биотрансформацию этанола обладают различные препараты, включающие экстракты растений. Одни из них (экстракт из гребней винограда) имеют тенденцию к снижению скорости элиминации алкоголя, а о биологической активности других (биологическая добавка «Встань-ка») сложно получить полное представление «из-за крайней лаконичности отчётов, дефектов в планировании исследований (отсутствие контрольной группы), отсутствие цифровых иллюстраций и сведений о достоверности наблюдаемых феноменов» [11, 13]. В случаях, когда имел место корректный дизайн исследований, биологические добавки, как правило, обладали умеренным⁴ отрезвляющим эффектом [12, 18].

Более определённо можно говорить об отрезвляющих свойствах экстракта цветков девясила. У мышей линии F1 экстракт (200 мг/кг, внутрижелудочно, за 30 мин до этанола) достоверно ослаблял депримирующее действие спирта (внутрибрюшинно, 3,5 г/кг). У животных опытной группы латентный период утраты рефлекса переворачивания возрастал на 24%, а продолжительность утраты рефлекса сокращалась на 51%. Ослабление депримирующего действия алкоголя на фоне экстракта цветков девясила выявлено и в опытах на крысах линии Вистар. У грызунов опытной группы к 6-му часу эксперимента концентрация этанола в крови была достоверно ниже в сравнении с контролем (т.е. с группой животных, получавших только этиловый алкоголь). Авторы предположили, что фармакологический эффект обусловлен флавоноидами надземных частей девясила [10]. Экстракт из надземных частей девясила запатентован отечественными исследователями в качестве отрезвляющего средства [9].

Достоверный отрезвляющий эффект фитокомпозиции «Депромил» (включает экстракты цветков девясила и плодов боярышника кроваво-красного) выявлен в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 129 добровольцах, поступивших в наркологический стационар в состоянии опьянения лёгкой/средней степени. Все испытуемые имели диагноз *зависимость от алкоголя, II стадия*. Каждый пациент получал стандартную детоксикационную терапию. «Депромил» достоверно ускорял элиминацию этанола (концентрация спирта в выдыхаемом воздухе в момент поступления в стационар у пациентов обеих групп статистически не различалась) и ослаблял тяжесть алкогольной интоксикации. Как считают авторы, усиление элиминации алкоголя на фоне фитокомпозиции обусловлено ускорением окисления восстановленных форм НАД и НАДФ флавоноидами, содержащимися в экстрактах девясила и боярышника. Реокисление кофакторов АДГ, АльДГ и

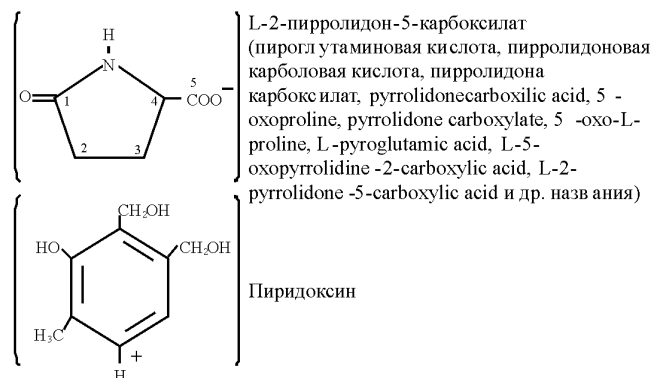


Рис. 2. Структура метадоксина

МОГС обеспечивает ускорение биотрансформации этанола [15].

Сходным образом обеспечивается способность алоина (содержится в листьях алоэ) ускорять токсикокинетику этанола [26]. Как известно, в процессе биотрансформации алкоголя в тканях нарастает содержание восстановленного НАД, что приводит к значительным нарушениям различных видов обмена [1] — см. выше. Флавоноиды противодействуют данным негативным процессам.

Наиболее активными флавоноидами цветков девясила считаются патулетин, непетин и аксиларин, обладающие антиоксидантными и цитопротекторными свойствами. Они повышают активность каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также ослабляют глутаматиндуцированное опустошение запасов восстановленного глутатиона в нейронах коры больших полушарий крыс [35].

Как видно, растительные агенты, ускоряющие токсикокинетику этанола посредством модификации ферментов систем детоксикации, обладают отрезвляющей активностью. Их эффекты развиваются достаточно медленно, а количество препаратов весьма ограничено. Не исключено, что лекарственные средства с подобной активностью в будущем могут быть использованы при создании комплексных отрезвляющих рецептов.

Длительное время в схемах лечения острых отравлений этанолом используется рецептура «метадоксил», действующим компонентом которой является метадоксин. Метадоксин — комплексное соединение, включающее L-2-пирролидон-5-карбоксилат и пиридоксин (рис. 2). При внутривенном введении здоровым добровольцам в дозе 900 мг период полувыведения препарата из плазмы крови составил менее 1 часа [39]. Метаболизм осуществляется в печени с образо-

⁴ Субъективная трактовка выраженности антидепримирующего действия, поскольку количественные и качественные критерии эффективности отрезвляющих средств пока не разработаны (см. выше).

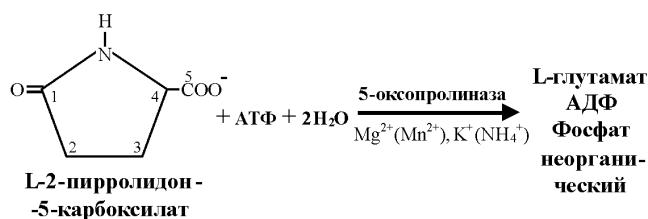


Рис. 3. Метаболизм L-2-пирролидон-5-карбоксилата

ванием активных метаболитов — пиридина и L-2-пирролидон-5-карбоксилата. Выведение продуктов биотрансформации происходит примерно поровну через почки и желудочно-кишечный тракт. При этом выведение с калом длится более 3 суток.

Определённый интерес представляет судьба L-2-пирролидон-5-карбоксилата в организме. Считается, что данный препарат расщепляется до глутаминовой кислоты с участием АТФ и фермента 5-оксипролиназы (5-oxo-L-prolinase, EC 3.5.2.9) [32, 46] (рис. 3).

У крыс активность 5-оксипролиназы наибольшая в почках, селезёнке и печени. Фермент обнаружен также и в других органах, в том числе и в головном мозге [46]. 5-оксипролиназа вместе с -глутамилтрансферазой, -глутамилциклотрансферазой, пептидазой, -глутамилцистеинсинтетазой и глутатионсинтетазой обеспечивают транспорт аминокислот и синтез глутатиона в так называемом -глутамильном цикле.

В спектре фармакологической активности метадоксина выделяют отрезвляющее, антиабстинентное, антикрейвинговое (т.е. подавление влечения к алкоголю), гепатопротекторное, антиоксидантное и иные действия.

Если говорить об отрезвляющей активности метадоксина, то она показана в ряде клинических исследований, а также в опытах на грызунах [3, 4, 27, 44, 47]. Общим для таких работ является факт ускорения токсикокинетики этанола на фоне метадоксина. Основой данного феномена может быть способность агента оказывать антиоксидантное действие, стабилизировать уровень восстановленного глутатиона, ослаблять синтез эфиров жирных кислот, модифицировать системы вторичных и третичных мессенджеров и пр. [22, 25, 49]. Вместе с тем, следует учесть, что в опытах *in vitro* не выявлено влияния метадоксина на активность АДГ и АльДГ человека и крыс, но при хронической алкоголизации крыс метадоксин предупреждал снижение активности АДГ в печени грызунов [40].

Обращает на себя внимание и тот факт, что между ускорением элиминации алкоголя на фоне метадоксина и отрезвляющим эффектом не всегда прослеживается достоверная корреляционная связь. Следовательно, лечебная эффективность метадоксина может быть связана не только с влиянием на биотрансфор-

мацию этанола, но и с другими механизмами, включающими модуляцию как токсикокинетических, так и токсикодинамических процессов.

Данная гипотеза подтверждена в экспериментах на крысах. Грызуны с тяжёлой и крайне тяжёлой степенью отравления алкоголем (внутрибрюшинно в дозе 0,5 или 1,0 DL50) получали метадоксин (100 мг/кг, внутрибрюшинно) через 30 мин от начала интоксикации. Отмечено достоверное ослабление депримирующего действия этанола, в то время как снижения концентрации спирта в крови не выявлено. Однако показано достоверное понижение содержания ацетальдегида и ацетона в крови на фоне метадоксина [4].

Анализ этой и других работ позволяет усомниться в том, что отрезвляющий эффект метадоксина объясняется лишь ускорением токсикокинетики этанола.

Спорным остаётся и вопрос о том, каков вклад компонентов метадоксина пиридоксина и L-2-пирролидон-5-карбоксилата в реализацию отрезвляющего действия. Особенно многообразна роль производного пиридоксина пиридоксальфосфата в различных видах обмена. Но имеет ли это значение в ослаблении депримирующего действия этанола метадоксином, не ясно. Есть данные о роли пиридоксина и L-2-пирролидон-5-карбоксилата в модуляции аддитивных свойств алкоголя. На мышах оценивали усиление спонтанной двигательной активности на фоне низких доз спирта (возрастание спонтанной двигательной активности — один из признаков наркотического потенциала многих психоактивных веществ). L-2-пирролидон-5-карбоксилат устранял эффект алкоголя, а пиридоксин таким свойством не обладал. Оба препарата не влияли на депримирующее действие этанола, вводимого в больших дозах [33].

К возможным механизмам действия метадоксина следует относить его влияние на различные нейромедиаторные системы:

- модуляция активности глутаматергических систем глутаминовой кислотой, образующейся в результате биотрансформации метадоксина;
- изменение состояния дофаминергических [31], ГАМКергических [23, 43] и холинергических [23, 45] нейромедиаторных систем.

В радиолигандных исследованиях компонент метадоксина L-2-пирролидон-5-карбоксилат в микромолярном диапазоне концентраций тормозил специфическое связывание ³H-L-глутамата и ³H-L-аспартата с синаптическими мембранами переднего мозга крыс: (IC₅₀ соответственно 28 мкМ и 17 мкМ). Торможение связывания ³H-диазепама, ³H-дигидроальпренолола, ³H-клонидина и других радиолигандов было незначительным [24].

Смесь L-2-пирролидон-5-карбоксилата и пирролидона обладает нейтропротекторными свойствами, улучшает мозговой кровоток [8, 19]. Если в эти процессы вовлечен L-2-пирролидон-5-карбоксилат, являющийся также и компонентом метадоксина, то подобный механизм можно было бы привлечь и для обоснования отрезвляющей активности метадоксина.

Таким образом, в отрезвляющем действии метадоксина можно выделить токсикокинетические и токсикодинамические компоненты. Однако об их конкретном вкладе в феномен отрезвления говорить преждевременно.

Заключение

ОС, ускоряющие биотрансформацию этанола, представляются весьма разнородной группой агентов. Некоторые из них способны инактивировать алкоголь и его метаболиты посредством окислительных превращений (гипохлорит натрия), другие индуцируют ферментативные звенья метаболизма спирта (различные препараты растительного происхождения). Вещества, инактивирующие ацетальдегид посредством реакции конъюгации (L-цистеин, D-пеницилламин), не проявляют отрезвляющих свойств. Более разнообразными являются антиалкогольные свойства метадоксина, способного не только ускорять токсикокинетическую этанола, но и влиять на токсикодинамические процессы при острых отравлениях алкоголем.

Список литературы

- Афанасьев В.В., Якуцени П.П. Патохимические процессы, возникающие при систематическом употреблении этилового алкоголя // *Алкогольный абстинентный синдром* / Под ред. В.В. Афанасьева. — СПб.: Интермедика, 2002. — С. 11—30.
- Батурова И.В. Применение гипохлорита натрия в комплексном лечении острых отравлений этанолом с учётом преморбидного фактора: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — М., 2006. — 25 с.
- Бонитенко Е.Ю. Токсичность и особенности метаболизма этанола, «суррогатов» алкоголя и спиртов, способных вызывать массовые отравления: обоснование направлений фармакологической профилактики и терапии интоксикаций (клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. — СПб., 2007. — 46 с.
- Бонитенко Е.Ю., Ливанов Г.А., Васильев С.А., Губанов А.И. Острая алкогольная интоксикация. Особенности фармакотерапии // *Биомедицинский журнал* / Medline.ru. — 2003. — Т. 4. — Ст. 133. — С. 479—481.
- Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Бадалян А.В., Петров С.И., Курилкин Ю.А., Маткевич В.А. Итоги многолетнего развития детоксикационных методов лечения острых отравлений химической этиологии // *Эфферентная и физико-химическая медицина*. — 2009. — №1. — С. 4—15.
- Зиматкин С.М. Роль ацетальдегида в патогенезе алкоголизма // *Наркология*. — 2007. — №12. — С. 91—103.
- Курпякова А.Ф., Быков В.Н., Чепур С.В., Юдин М.А., Никифоров А.С. Изучение эффективности комбинации дитионита, кеторолака и кофеина на модели тяжёлого отравления крыс этанолом // *Токсикол. вестник*. — 2011. — №5. — С. 14—18.
- Лунышина Е.В., Ганышина Т.С., Мирзоян Р.С. Влияние лекарственной композиции, содержащей пироглутаминовую кислоту и пирролидон, на мозговое кровообращение // *Экспер. клин. фармакол.* — 2002. — Т. 65, №3. — С. 3—5.
- Мясников Д.Н., Кашлинский А., Нужный В.П., Ефремов А.П. Средство протрезвляющего действия // *Патент Российской Федерации RU 2229304*. — 06.05.2003.
- Нужный В.П., Ефремов А.П., Забирова И.Г., Листвина В.П., Суркова Л.А., Самойлик Л.В., Львова Ю.А., Рожанец В.В. Влияние экстрактов девясилы (*Inula sp.*) на показатели фармакодинамики и фармакокинетики этанола у экспериментальных животных // *Наркология*. — 2004. — №8. — С. 21—27.
- Нужный В.П., Пометов Ю.Д., Ковалева А.В., Суркова Л.А., Зайцева Е.Б., Буланов А.Е., Максимова С.Б., Листвинова Н.М. Исследование влияния экстракта гребней винограда на острое токсическое действие алкоголя в эксперименте на здоровых людях-добровольцах // *Наркология*. — 2002. — №12. — С. 34—41.
- Нужный В.П., Пометов Ю.Д., Мартюшов А.Н., Пирожков С.В., Михайлова М.А., Демешина И.В., Рожанец В.В., Чернова Е.А. Исследование влияния биологически активной добавки к пище «Антип зеленый» (RU21 green) на тяжесть и структуру проявлений алкогольного опьянения и постинтоксикационного состояния в эксперименте на здоровых людях-добровольцах // *Наркология*. — 2005. — №8. — С. 39—47.
- Нужный В.П., Рожанец В.В. Встань-ка // *Наркология*. — 2003. — №6. — С. 40—42.
- Островский Ю.М., Садовник М.Н. // *Теоретические основы поиска средств для лечения алкоголизма* / Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Токсикология. — М., 1984. — Т. 13. — С. 93—150.
- Павельев Е.В., Гарев Ф.В., Рожанец В.В., Ефремов А.П., Нужный В.П. Фитокомпозиция «Депромил»: исследование влияния на элиминацию алкоголя и проявления алкогольной интоксикации у больных алкоголизмом // *Наркология*. — 2008. — №2. — С. 47—55.
- Петров С.И. Применение гипохлорита натрия в клинической токсикологии: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. — М., 2005. — 47 с.
- Петров С.И., Белова М.В., Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ильяшенко К.К., Лисовик Ж.А., Батурова И.В., Попова М.М., Ельков А.Н. Влияние гипохлорита натрия на биотрансформацию токсикантов при острых отравлениях психотропными средствами // *Анестезиол. реаниматол.* — 2005. — №6. — С. 29—33.
- Рожанец В.В., Забирова И.Г., Листвина В.П., Суркова Л.А., Самойлик Л.В., Львова Ю.А., Нужный В.П. Влияние процессированного экстракта семян брокколи (*Brassica oleracea* var. *Italica*) на фармакодинамику и показатели фармакокинетики этанола у крыс // *Наркология*. — 2004. — №11. — С. 2—4.
- Семкина Г.А., Мациевский Д.Д., Мирзоян Н.Р. Влияние лекарственной композиции, содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту, на кровообращение в средней мозговой артерии крыс // *Бюл. экспер. биол. мед.* — 2006. — Т. 141, №1. — С. 56—58.
- Успенский А.Е. Токсикологическая характеристика этанола // *Теоретические основы поиска средств для лечения алкоголизма* / Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Токсикология. — М., 1984. — Т. 13. — С. 6—56.
- Федеральная служба государственной статистики. Смертность по основным классам причин смерти // <http://www.gks.ru/wps/portal/>; <http://www.demoscope.ru/weekly/2009/0389/barom03.php>
- Addolorato G., Ancona C., Capristo E., Gasbarini G. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 16, №3. — P. 207—214.

23. Antonelli T., Carla V., Lambertini L., Moroni F., Bianchi C. Pyroglutamic acid administration modifies the electrocorticogram and increases the release of acetylcholine and GABA from the guinea-pig cerebral cortex // *Pharmacol. Res. Commun.* — 1984. — Vol. 16, №2. — P. 189—197.
24. Barone D., Spignoli G. Investigations on the binding properties of the nootropic agent pyroglutamic acid // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1990. — Vol. 16, №2. — P. 85—99.
25. Calabrese V., Calderone A., Ragusa N., Rizza V. Effects of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defence system following acute ethanol intoxication in rats // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 1996. — Vol. 22, №1. — P. 17—24.
26. Chung J.H., Cheong J.C., Lee J.Y., Roh H.K., Cha Y.N. Acceleration of the alcohol oxidation rate in rats with aloin, a quinone derivative of Aloe // *Biochem. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 52, №9. — P. 1461—1468.
27. Diaz Martinez M.C., Diaz Martinez A., Villamil Salcedo V., Cruz Fuentes C. Efficacy of metadoxine in the management of acute alcohol intoxication // *J. Int. Med. Res.* — 2002. — Vol. 30, №1. — P. 44—51.
28. Erickson C.K. Amethystic agents in the treatment of alcohol intoxication. «*Pathog. Alcohol.: Biol. Factors*». — New York; London, 1983. — P. 591—611.
29. Ferko A.P. Cysteine sulfinic acid can enhance the central depressant effect of ethanol in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1991. — Vol. 39, №3. — P. 653—657.
30. Ferko A.P. The interaction between ethanol and cysteine on the central depressant effects of ethanol in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1990. — Vol. 36, №3. — P. 619—624.
31. Fornai F., Grazia Alessandrini M., Bonuccelli U., Scalori V., Corsini G.U. Effect of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 black mice // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 45, №5. — P. 476—478.
32. Garattini S. Glutamic acid, twenty years later // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130, №4. — Suppl. — P. 901S—909S.
33. Garau B., Fadda F., Melis F., Gelso E., Gessa G.L. Metadoxine (pyrrolidone carboxylate of pyridoxine) antagonizes the locomotor-stimulatory effect of ethanol in mice // *Alcohol Alcohol.* — 1992. — Vol. 27, №5. — P. 501—504.
34. Hipolito L., Sanchez M.J., Polache A., Granero L. Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update // *Curr. Drug Metab.* — 2007. — Vol. 8, №7. — P. 716—727.
35. Kim S.R., Park M.J., Lee M.K., Sung S.H., Park E.J., Kim J., Kim S.Y., Oh T.H., Markelonis G.J., Kim Y.C. Flavonoids of *Inula britannica* protect cultured cortical cells from necrotic cell death induced by glutamate // *Free Radic. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 32, №7. — P. 596—604.
36. Lieber C.S., DeCarli L.M. Ethanol oxidation by hepatic microsomes: adaptive increase after ethanol feeding // *Science.* — 1968. — Vol. 162, №856. — P. 917—918.
37. Lieber C.S., DeCarli L.M. Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system. In vitro characteristics and adaptive properties in vivo // *J. Biol. Chem.* — 1970. — Vol. 245, №10. — P. 2505—2512.
38. Liskow B.I., Goodwin D.W. Pharmacological treatment of alcohol intoxication, withdrawal and dependence: a critical review // *J. Stud. Alcohol.* — 1987. — Vol. 48, №4. — P. 356—370.
39. Lu Y., Kang Z.S., Liu Y., Li T.Y., Xiao Y.H. Pharmacokinetics of metadoxine for injection after repeated doses in healthy volunteers // *Chin. Med. J. (Engl.)* — 2007. — Vol. 120, №2. — P. 166—168.
40. Pares X., Moreno A., Peralba J.M., Font M., Bruseghini L., Esteras A. Action of metadoxine on isolated human and rat alcohol and aldehyde dehydrogenases. Effect on enzymes in chronic ethanol-fed rats // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 13, №1. — P. 37—42.
41. Peana A.T., Assaretti A.R., Muggironi G., Enrico P., Diana M. Reduction of ethanol-derived acetaldehyde induced motivational properties by L-cysteine // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2009. — Vol. 33, №1. — P. 43—48.
42. Peana A.T., Enrico P., Assaretti A.R., Pulighe E., Muggironi G., Nieddu M., Piga A., Lintas A., Diana M. Key role of ethanol-derived acetaldehyde in the motivational properties induced by intragastric ethanol: a conditioned place preference study in the rat // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2008. — Vol. 32, №2. — P. 249—258.
43. Pellegrini-Giampietro D.E., Moroni F., Pistelli A., Pyrrolidone carboxylic acid in acute and chronic alcoholism. Preclinical and clinical studies // *Recenti Prog. Med.* — 1989. — Vol. 80, №3. — P. 160—164.
44. Shpilenya L.S., Muzychenko A.P., Gasbarrini G., Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2002. — Vol. 26, №3. — P. 340—346.
45. Spignoli G., Magnani M., Giovannini M.G., Pepeu G. Effect of pyroglutamic acid stereoisomers on ECS and scopolamine-induced memory disruption and brain acetylcholine levels in the rat // *Pharmacol. Res. Commun.* — 1987. — Vol. 19, №12. — P. 901—912.
46. Van der Werf P., Orlowski M., Meister A. Enzymatic conversion of 5-oxo-L-proline (L-pyrrolidone carboxylate) to L-glutamate coupled with cleavage of adenosine triphosphate to adenosine diphosphate, a reaction in the γ -glutamyl cycle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1971. — Vol. 68, №12. — P. 2982—2985.
47. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A., Bertini M., Gasbarrini G., Addolorato G.; Alcoholism Treatment Study Group: Abenavoli L., D'Angelo C., Cardone S., Mirijello A., Leso V., Pivano S., Nesci A., Capristo E., Malandrino N., Caputo F., Francini S., Stoppo M., Vignoli T., Bernardi M. Acute alcohol intoxication // *Eur. J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 19, №8. — P. 561—567.
48. Wrona M.Z., Waskiewicz J., Han Q.P., Han J., Li H., Dryhurst G. Putative oxidative metabolites of 1-methyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline of potential relevance to the addictive and neurodegenerative consequences of ethanol abuse // *Alcohol.* — 1997. — Vol. 14, №3. — P. 213—223.
49. Yang Y.M., Kim H.E., Ki S.H., Kim S.G. Metadoxine, an ion-pair of pyridoxine and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2009. — Vol. 488, №2. — P. 91—99.

AMETHYSTIC AGENTS INFLUENCING ETHANOL TOXICOCYNETIC**GOLOVKO A.I.**

M.D., professor, senior scientific worker of research laboratory of medicinal and ecological toxicology of scientific research center of Russian Medical Military Academy, St.-Petersburg, Russia, 194044, ul. Academician Lebedev, 6, tel. (812) 292-32-06, fax: (812) 325-47-97, **e-mail:** prgolovko@inbox.ru

BASHARIN V.A.

M.D., professor of department of military toxicology and medical defense of Russian Medical Military Academy, St.-Petersburg, Russia, 194044, ul. Academician Lebedev, 6, tel. (812) 292-32-06, fax: (812) 325-47-97, **e-mail:** basharin1@yandex.ru

BONITENKO E.YU.

Dr. Med. Sci., professor, deputy director of institute of toxicology FMBA of Russia, 192019, Saint Petersburg, ul. Bekhtereva, 1, tel. (812) 365-06-80, **e-mail:** eu_bonitenko@mail.ru

IVANOW M.B.

M.D., senior scientific worker of research laboratory of medicinal and ecological toxicology of scientific research center of Russian Medical Military Academy, St.-Petersburg, Russia, 194044, ul. Academician Lebedev, 6, tel. (812) 292-32-06, **e-mail:** kkbk@bk.ru

SOFRONOV H.A.

academician of RAMS, chairman of research laboratory of medicinal and ecological toxicology of scientific research center of Russian Medical Military Academy, St.-Petersburg, Russia, 194044, ul. Academician Lebedev, 6, tel. (812) 292-32-06, **e-mail:** vmeda-dissovet@yandex.ru

The problems of amethystic agents classification are examined. Expedient is the distribution of the amethystic agents on the assumption of their ability to influence the alcohol intoxication toxicocynetic and toxicodynamic processes. Contemporary views on the biotransformation of ethanol and possibility of its stimulation with the amethystic agents are briefly presented.

Key words: the amethystic agents, ethanol, the toxicocynetic