

ОБЗОР

УДК 615.917'262 + 613.81 + 615.37 + 615.217

©Головко

ОТРЕЗВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТОКСИКОДИНАМИКУ ЭТАНОЛА

А.И. Головко

Региональный лечебно-диагностический медицинский центр “Бехтерев”,
199004 Санкт-Петербург, Васильевский остров, 6-я линия, 41;
тел./факс: (812) 325-47-97; эл. почта: prgolovko@inbox.ru

Рассматриваются патогенетические механизмы острых алкогольных интоксикаций и обосновывается целесообразность поиска отрезвляющих средств, влияющих на нейромедиаторные системы. Перспективными следует считать агенты, модулирующие системы ГАМК (частичные обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов), глутамата (антагонисты метаботропных рецепторов типа mGluR2/3), опиоидных нейропептидов (антагонисты опиоидных рецепторов), ацетилхолина (обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы и М-холиноагонисты), аденозина (селективные антагонисты A_{2A} -аденозиновых рецепторов). Отрезвляющий эффект проявляют также вещества, модифицирующие системы вторичных мессенджеров (кальциевых, нитергических, каскада арахидоновой кислоты). Большинство рассмотренных средств обладает умеренным отрезвляющим потенциалом, а эффективность проявляется преимущественно при профилактическом применении.

Ключевые слова: этанол, отрезвляющие средства, нейромедиаторные системы.

ВВЕДЕНИЕ. Проблема алкоголизации населения России должна рассматриваться с позиций безопасности личности, общества и государства в целом. Подобная постановка вопроса объясняется очевидными негативными последствиями (социальными, юридическими, демографическими, политическими, медицинскими, экономическими и др.) оборота этанолсодержащей продукции. При оценке алкогольной ситуации используется большой перечень критериев, включающий и медико-социальные показатели (заболеваемость, болезненность, смертность, инвалидизация, коморбидность).

Структура смертности, обусловленная приемом алкоголя, достаточно сложна. К примеру, она может сопутствовать и хронической интоксикации этанолом, и его острому воздействию. В последнем случае гибель возможна при остром отравлении как у лиц, имевших зависимость от алкоголя, так и у людей, не страдавших ранее данной патологией. Например, среди умирающих от отравления этанолом более 2/3 – лица с алкогольной зависимостью [1]. Большие потери в результате злоупотребления алкоголем приходятся на дорожно-транспортные происшествия, пожары, убийства и завершённые суициды. В некоторых из этих ситуаций погибают не только лица, находящиеся в состоянии алкогольного опьянения, но и случайные люди. Сложно учесть смертность при алкогольной

зависимости, когда в качестве причины смерти рассматриваются другие болезни (патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и пищеварения, опухоли и пр.).

Потери от острых отравлений этанолом и косвенных последствий его употребления в России могут достигать 400 тыс. человек в год [2].

Ослабление негативных последствий оборота алкогольной продукции достигается проведением мероприятий государственного уровня (усиление контроля за правилами реализации спиртных напитков, разумная акцизная политика, ограничение соответствующей рекламы и пр.). Медицинская служба в этом плане имеет значительно меньшие возможности. Разработка отрезвляющих средств (ОС) может рассматриваться как один из инструментов медицинской направленности, позволяющий ослабить вредные последствия алкоголизации. В данном обзоре рассматриваются отрезвляющие препараты, модифицирующие токсикодинамические процессы при острой алкогольной интоксикации.

1. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ТОКСИКОДИНАМИКИ ЭТАНОЛА КАК ИНСТРУМЕНТ ПРИ СОЗДАНИИ ОТРЕЗВЛЯЮЩИХ СРЕДСТВ.

Токсикодинамические эффекты этанола целесообразно оценивать, исходя из представлений Л.А. Тиунова о структурно-метаболических комплексах организма, а также об антиферментной активности ядов [3]. Применительно к депримирующим (В данной работе депримирующее действие этанола рассматривается как его способность угнетать функции ЦНС: седатирующие (в том числе и снотворные), анксиолитические, миорелаксирующие, противосудорожные эффекты. Крайним проявлением депримации может считаться алкогольная кома. Таким образом, термины “седативный” и “депримирующий” в данном обзоре используются как идентичные) эффектам этанола и его метаболитов можно выделить несколько вариантов токсического действия:

1. Антиферментное действие.
2. Неэлектролитное действие.
3. Мембранотропное действие (может осуществляться по первому варианту).
4. Влияние на геном (может осуществляться по первому варианту).
5. Влияние на энергообмен (чаще по первому варианту).
6. Влияние на нейромедиаторные системы (самостоятельное, либо по первому или второму вариантам).

При обсуждении депримирующих эффектов этанола и его интермедиатов основными, по видимому, являются механизмы №2 и №6. В соответствии с этим выделяются две гипотезы токсического влияния спирта на ЦНС: липидная (основывается на неэлектролитном действии) и протеиновая (в качестве мишеней рассматриваются белковые молекулы мембран) [4]. Для депримации, сопутствующей интоксикацию тяжелой степени, более актуальны варианты №1, №3 и №5, а также нарушения микроциркуляции, кислототические сдвиги и пр.

Исходя из изложенного выше, поиск перспективных ОС следовало бы осуществлять в соответствии с перечисленными вариантами токсического действия алкоголя. В реальности же практическое значение имеют лишь агенты, модифицирующие нейромедиаторные системы.

К настоящему времени эффекты этанола установлены в отношении ГАМК_A-, глутаматных, в том числе NMDA-рецепторов, 5-HT₃-серотониновых и никотиновых холинорецепторов, а также в отношении потенциалзависимых

кальциевых каналов и направленных внутрь выпрямляющих калиевых каналов [5]. Однако перечень нейромедиаторных систем-мишеней, модифицируемых алкоголем, этим списком не ограничивается. Острые и хронические воздействия спиртом сопровождаются изменениями опиоидергических, аденозинергических, ГАМК_B-ергических, глицинергических и других систем, а также процессов трансдукции сигнала (вторичные и третичные мессенджеры).

2. ОТРЕЗВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, МОДУЛИРУЮЩИЕ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ.

Известно, что острые воздействия этанолом сопровождаются усилением ГАМК_A-ергической нейротрансдачи [6-8]. Данная активация может рассматриваться в качестве одного из механизмов депримирующего действия этанола. Допустимо предположить, что агенты, угнетающие системы ГАМК, будут обладать отрезвляющими свойствами. Действительно, ГАМК-литики из группы конкурентных антагонистов ГАМК_A-рецепторов и блокаторов хлоридных каналов ГАМК_A-рецепторов (бикукуллин, пикротоксин, коразол и др.) проявляли отрезвляющую активность при острых отравлениях алкоголем грызунов [7, 9, 10]. Однако поиск потенциальных ОС среди таких агентов ограничен ввиду их высокой токсичности и способности вызывать судороги.

Значительно больший интерес представляют лиганды бензодиазепиновых рецепторов (БД-рецепторов), в частности, антагонисты и обратные агонисты. Так, антагонист БД-рецепторов Ro 15-1788 (флумазенил) неоднократно оценивался на предмет отрезвляющей активности. Результаты таких исследований оказались весьма противоречивыми [11-13]. Поэтому препарат не рекомендуется использовать при отравлениях этанолом тяжелой степени.

Наиболее перспективными ОС из группы ГАМК-тропных средств считаются частичные обратные агонисты БД-рецепторов. Их рассматривают как лиганды, способные индуцировать конформационные перестройки ГАМК-бензодиазепин-ионофорного комплекса с последующей стабилизацией его в неактивном состоянии. Развивается торможение ГАМК_A-ергической нейротрансдачи и сопутствующее возбуждение ЦНС. По-видимому, совокупность данных процессов и обеспечивает отрезвляющую активность обратным агонистам БД-рецепторов. Не установлено изменений параметров токсикокинетики этанола под влиянием рассматриваемых агентов.

Достаточно эффективными ОС из этой серии препаратов следует считать имидазобензодиазепины Ro 15-4513, Ro 15-3505, RY008, RY023, RY024 и RY080, а также имидазотиенодизепинон Ro 19-4603 [9, 14-17] – см. рисунок 1.

Точная нейрохимическая мишень частичных обратных агонистов БД-рецепторов неизвестна. Отрезвляющий эффект может реализовываться с участием ГАМК_A-рецепторов, содержащих δ -, α_4 - или α_5 -субъединицы [17-21]. Однако уникальность взаимодействия обратных агонистов БД-рецепторов с какой-то из перечисленных субъединиц в качестве нейрохимической основы отрезвляющего действия вызывает сомнения. Например, с помощью метода радиолигандного анализа установлено высокое сродство Ro 15-4513 к ГАМК_A-рецепторам, содержащим δ -субъединицу [22], что позволило предположить данное взаимодействие как возможный нейрохимический эквивалент фармакологической активности рассматриваемого препарата. В то же время ослабление депримирующего действия этанола с помощью Ro 15-4513 у мышей, нокаутных по δ -субъединице, генетически модифицированные грызуны, не экспрессирующие соответствующую субъединицу, не отличалось от соответствующего эффекта у “диких” животных [23, 24].

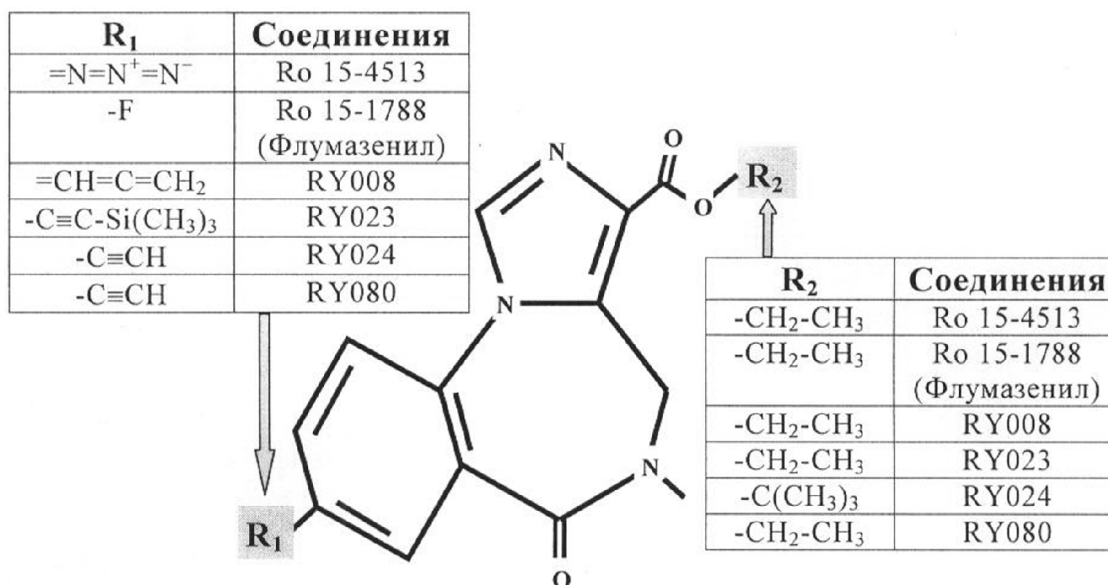


Рисунок 1.

Структура лигандов бензодиазепиновых рецепторов.

Следовательно, к настоящему времени нет чёткого понимания, какая же субъединица (субъединицы) ГАМК-бензодиазепин-ионофорного комплекса может взаимодействовать с частичными обратными агонистами БД-рецепторов. Внедрение препаратов данной группы в клиническую практику ограничивается наличием у них судорожной активности, коротким периодом полувыведения и слабым эффектом в случаях отравлений этанолом тяжёлой степени. Сдерживающим моментом является и то, что данные агенты проявляют отрезвляющее действие только в условиях профилактического введения.

3. ОТРЕЗВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, МОДУЛИРУЮЩИЕ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ.

Угнетение глутаматергической нейротрансдачи при воздействиях этанолом можно рассматривать как одну из причин его депримирующего действия. В то же время от препаратов, способных активировать глутаматную трансмиссию, следует ожидать отрезвляющее действие. В реальности поиск ОС среди таких агентов часто затруднён из-за их выраженной нейротоксичности, способности вызывать судороги и иных побочных эффектов. Так, ингибиторы обратного захвата этой аминокислоты обладают возбуждающими свойствами и индуцируют нейродегенерацию [25, 26].

Предпринимались попытки оценить отрезвляющую активность агонистов постсинаптических рецепторов глутамата, в частности, N-метил-D-аспартатных. Мыши-самцы линии Swiss-Webster получали внутрибрюшинно этанол в дозе 4 г/кг. После восстановления рефлекса переворачивания животным в желудочки мозга вводили агонисты L-глутамат (1-25 мкмоль/кг), N-метил-D-аспартат (10-500 нмоль/кг) или модулятор связывания агонистов глицин (1-50 мкмоль/кг). Все перечисленные препараты инициировали повторную утрату рефлекса, что свидетельствовало об усилении ими депримирующего действия этанола, поскольку при самостоятельном

использовании ни один агент не вызывал развития бокового положения. Таким образом, в данной модели ни один из агонистов N-метил-D-аспаратных рецепторов не проявлял отрезвляющих свойств [27-29].

Выполняется поиск потенциальных ОС и среди антагонистов метаботропных рецепторов глутаминовой кислоты (mGluR). Указанные рецепторы подразделяются на 8 подтипов, имеют преимущественно пресинаптическую локализацию и способны изменять глутаматную нейротрансмиссию посредством модуляции экзоцитоза возбуждающих аминокислот [30].

В работе [31] депримирующее действие этанола оценивалось на мышцах-самцах линии C57BL/6J с использованием двух моделей: по способности спирта угнетать спонтанную двигательную активность (алкоголь вводили внутривентриально в дозе 2 г/кг) и по длительности утраты рефлекса переворачивания (алкоголь в дозе 4 г/кг). Антагонисты mGluR5 МРЕР – 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридин или МТЕР – 3-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-этинил]-пиридин вводились внутривентриально за 10 мин до спирта (МРЕР – 10 или 30 мг/кг; МТЕР – 10 мг/кг). Названные препараты усиливали седативные эффекты этанола в обеих экспериментальных моделях (в случае МРЕР – дозозависимый эффект). Напротив, антагонист рецепторов mGluR2/3 LY-341495 – 2-[(1S,2S)-2-карбоксициклопропил]-3-(9H-ксантен-9-ил)-D-аланин, вводившийся профилактически (10 или 30 мг/кг), дозозависимо ослаблял депримирующее действие алкоголя. Антагонист рецепторов mGluR1 CPCCOEt – [(-)-этил-(7E)-7-гидроксимино-1,7 α -дигидроциклопропан[β]хромен-1 α -карбоксилат] (10 или 30 мг/кг) не влиял на изучаемые показатели. По мнению авторов, отрезвляющие свойства антагониста mGluR2/3 обусловлены его способностью активировать пресинаптическое высвобождение глутаминовой кислоты.

Итак, среди агентов, модулирующих глутаматную нейротрансмиссию, наиболее перспективными отрезвляющими средствами следует считать антагонисты метаботропных рецепторов mGluR2/3.

4. ОТРЕЗВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, МОДУЛИРУЮЩИЕ ОПИОИДНЫЕ СИСТЕМЫ.

Острая алкогольная интоксикация сопровождается изменениями различных компонентов опиоидергических нейромедиаторных систем: концентрации опиоидных нейропептидов в головном мозге и плазме крови, плотности и сродства соответствующих рецепторов к своим лигандам [32-34]. Всё это свидетельствует в пользу активации опиоидной нейротрансмиссии. Но значение изменений системы для понимания патогенеза острых отравлений этанолом не очень понятно. С другой стороны, учитывая возрастание активности опиоидных нейромедиаторных систем при острых экспозициях к алкоголю, можно предположить, что подобная активация определяет в какой-то степени и проявления депримации: седативные эффекты, дискоординацию движений, ослабление болевой чувствительности, депрессию дыхания и пр. В таких условиях следует ожидать антидотных эффектов, в том числе и отрезвляющего действия, от антагонистов опиоидных рецепторов.

Налоксон и налтрексон проявляли антиалкогольные свойства в различных поведенческих моделях, используемых, как правило, для оценки аддиктивного потенциала этанола [35, 36]. Однако данные по ослаблению ими депримирующего действия алкоголя, противоречивы как применительно к экспериментальным исследованиям на животных, так и к клиническим наблюдениям.

У крыс линии UChB (UChB – University of Chile rats “*Bibulous*”, крысы с высокой алкогольной мотивацией) этанол (2,3 г/кг, внутривенно, в/бр) угнетал спонтанную двигательную активность. В таких условиях налтрексон (5 мг/кг, в/бр) потенцировал депримирующее действие спирта [37]. Налоксон и налтрексон (диапазон доз 2-16 мг/кг) не влияли на длительность этанолиндукцированной утраты рефлекса переворачивания у крыс, а опиоидный антагонист дипренорфин (4 мкг/кг) ослаблял депримирующий эффект спирта [38]. Не установлен отрезвляющий эффект налоксона в широком диапазоне доз для крыс, отравленных алкоголем, и в работах [39, 40]. Также неэффективен был опиоидный антагонист (даже в дозе 5 мг/кг) при острой интоксикации мышей этанолом [41].

В работе [42] налоксон (в диапазоне доз 1-100 мг/кг) вводили внутривенно мышам-самцам линии CD-1 после утраты рефлекса переворачивания на фоне тяжёлого отравления алкоголем (5 г/кг, в/бр). В таких условиях антидотные свойства опиоидного антагониста не обнаруживались.

Имеются и противоположные результаты. Так, налоксон, дипренорфин и налтрексон эффективно блокировали депримирующее действие алкоголя у мышей. Из них налтрексон был более активен [43]. Выраженное отрезвляющее действие налоксона (0,05 мг/кг, через 30 мин после этанола) выявлено при интоксикации крыс алкоголем в дозе 0,5 LD₅₀. Временный отрезвляющий эффект наблюдался и при алкогольной коме у крыс. Однако после короткого “светлого” промежутка состояние животных вновь ухудшалось [44, 45].

Отрезвляющую активность опиоидных антагонистов оценивали и в клинических испытаниях. Так, налтрексон при профилактическом приёме в дозах 50 мг или 100 мг не влиял на седативное действие этанола у здоровых добровольцев, принявших спирт в дозах 0,5 г/кг или 1,0 г/кг [46]. У здоровых испытуемых, принимавших алкоголь в дозах 1,0 г/кг или 1,5 г/кг, налоксон (двукратно, 0,5 мг + 2 мг через 30 мин и 1,5 часа после этанола) слабо влиял на проявления интоксикации [47]. Налоксон (0,4 мг, внутривенно), вводившийся добровольцам перед приёмом алкоголя (0,75 г/кг), либо после приёма, не устранял седативные эффекты [48]. Не обнаружено положительного эффекта антагониста в отношении алкогольиндуцированной дискоординации движений у здоровых испытуемых [49]. Напротив, налоксон предупреждал нарушения психомоторных реакций при лёгких опьянениях [50].

Внедрение налоксона в практику лечения острых отравлений этанолом тяжёлой степени началось в 70-80-е гг. 20-го века (антагонист был синтезирован ещё в 1960 г.). О положительном эффекте сообщили несколько групп исследователей [51-57]. Выборки пациентов в приведённых работах варьируют от одного-двух [51, 53, 56] до нескольких сотен [55]. К примеру, в двойном слепом рандомизированном контролируемом плацебо исследовании пациентам в алкогольной коме в схемы терапии включали налоксон (0,8 мг, внутривенно). В опытной группе (10 чел.) только у трёх больных наблюдался быстрый отрезвляющий эффект. При этом у всех имела место моноинтоксикация. Не отмечено пробуждения пациентов опытной группы с сочетанным отравлением (барбитураты + этанол или 1,4-бензодиазепины + этанол) [52]. D.B. Jefferys и др. отмечали улучшение состояния у 20 больных из 100, получавших антагонист [54]. Дозы препарата превышали, как правило, 0,8 мг и достигали в некоторых случаях 3,2 мг. Концентрации этанола в плазме крови оценивались не во всех исследованиях. Чаще они варьировали в диапазоне 2,4-3,5 г/л. Не выявлено изменений концентрации этанола в плазме крови под влиянием опиоидных антагонистов.

Имеются данные и об отсутствии ослабления депримирующего действия этанола у отравленных пациентов. Например, налоксон в дозе 2 мг слабо влиял на состояние пациентов, находящихся в алкогольной коме [58]. Отсутствовал лечебный эффект налоксона и у алкогользависимых пациентов, поступивших в клинику для детоксикации в состоянии алкогольного опьянения (концентрация этанола в плазме крови составляла ~2,9 г/л) [47]. В работе [44] показано, что применение налоксона на догоспитальном этапе лечения отравлений этанолом тяжёлой степени сопровождается развитием повторной комы и возрастанием летальности.

Следовательно, высказанное ещё в 1983 г. D.B. Jefferys и G.N. Volans мнение о том, что роль налоксона для клинической токсикологии до конца не оценена, остается актуальным и в настоящее время. Ясно только, что дозы препарата при лечении больных подобной категории должны превышать величину 0,8-1,2 мг. Антагонист следует применять в случаях моноинтоксикаций этанолом [55].

Сложнее учесть еще одну составляющую – состояние опиоидергических нейромедиаторных систем у конкретного пациента. Этот фактор может существенно влиять на эффективность терапии налоксоном [59]. Возможно, он и является причиной столь неоднозначных результатов экспериментальных и клинических исследований по оценке отрезвляющей активности опиоидных антагонистов.

Анализ представленных данных свидетельствует, что налоксон довольно часто, но не всегда, ослаблял депримирующее действие алкоголя. Антагонист может быть отнесен к средствам оказания медицинской помощи при отравлениях этанолом, но считать его высоко эффективным отрезвляющим средством не следует.

5. ОТРЕЗВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, МОДУЛИРУЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ.

Холинергические нейромедиаторные системы головного мозга вовлечены в регуляцию различных функций ЦНС, в том числе сна и бодрствования. Логично предположить, что механизмы депримирующего действия этанола могут включать и дисфункцию холинергических структур.

Общим итогом подобных нарушений можно считать формирование признаков антихолинергического синдрома [60-63]. С такой гипотезой хорошо согласуются данные о наличии отрезвляющих свойств у обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и у агентов, усиливающих холинергическую нейротрансмиссию, например, у ареколина (частичный агонист мускариновых M1-M4 холинорецепторов).

В работе [64] изучали отрезвляющую активность физостигмина (0,01-0,3 мг/кг, в/бр) при тяжёлых интоксикациях этанолом (4,5 г/кг, в/бр) мышей-самок линии Ha/ICR. Ингибитор АХЭ достоверно сокращал время утраты рефлекса переворачивания в случаях, когда его вводили предварительно (за 5 мин), либо одновременно со спиртом. Если физостигмин вводили через 5 мин от начала интоксикации, он был неэффективен. Отрезвляющее действие ингибитора АХЭ (0,01 мг/кг, за 5 мин до этанола) не проявлялось при предварительном введении атропина (за 20 мин до физостигмина; внутривенно, диапазон доз – 3-10 мг/кг). Атропин при изолированном введении также влиял на длительность этанолиндукцированной утраты рефлекса переворачивания. В больших дозах (5 мг/кг и 10 мг/кг) антагонист холинергических рецепторов усиливал депримирующее действие алкоголя, а в меньших дозах (1-4 мг/кг) выявлялась тенденция к укорочению

продолжительности утраты рефлекса. Объяснение данной тенденции, по мнению авторов, кроется в способности атропина в малых дозах усиливать высвобождение ацетилхолина (АХ) и тем самым ослаблять индуцированный алкоголем антихолинергический компонент. Не удалось выявить отрезвляющую активность у другого обратимого ингибитора АХЭ, неостигмина (в диапазоне доз 0,01-0,2 мг/кг, в/бр; за 5 мин до этанола, одновременно с ним или через 5 мин). Вероятно, это связано с присутствием в молекуле неостигмина четвертичной аммониевой группы, затрудняющей проникновение агента через гематоэнцефалический барьер.

Антидотное действие физостигмина (0,03 мг/кг и 0,3 мг/кг, внутривенно) не обнаружено на фоне уже сформировавшейся картины тяжёлого отравления мышей-самцов линии CD-1. Препарат вводили после утраты рефлекса переворачивания (отравление алкоголем в дозе 5 г/кг, в/бр). В подобных условиях эксперимента неэффективен был еще один стимулятор холинергических систем, 4-аминопиридин (блокирует калиевые каналы нейрональных мембран, усиливает экзоцитоз АХ), в дозах 1 мг/кг или 5 мг/кг [42].

Достоверная отрезвляющая активность аминостигмина (0,1 мг/кг, внутримышечно) установлена на крысах-самцах, отравленных этанолом в дозе 0,5 DL₅₀ (внутрибрюшинно). В данном исследовании обратимый ингибитор АХЭ вводился через 30 мин после затравки. При остром отравлении алкоголем в дозе 1 LD₅₀ антидотная активность аминостигмина сохранялась [44, 45].

Агонист холинергических рецепторов ареколин при профилактическом введении (за 5 мин) внутрибрюшинно в диапазоне доз 0,125-1,0 мг/кг ослаблял депримирующее действие алкоголя (4 г/кг, внутрибрюшинно) у мышей-самцов линии ICR. Ареколин в дозах 0,25, 0,5 или 1,0 мг/кг достоверно укорачивал продолжительность утраты рефлекса переворачивания. Скополамин, блокатор М-холинорецепторов, вводившийся в дозах 0,125-0,5 мг/кг за 15 мин до инъекции ареколина (0,5 мг/кг), устранял отрезвляющий эффект холиноагониста, а периферический блокатор М-холинорецепторов метилскополамин был неэффективен [63].

Таким образом, препараты, усиливающие центральную холинергическую нейротрансмиссию, можно рассматривать как достаточно эффективные отрезвляющие средства. При этом обратимые ингибиторы являются наиболее изученной группой. Их активность заметно снижается при использовании на фоне сформировавшейся картины интоксикации.

6. ОТРЕЗВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, МОДУЛИРУЮЩИЕ СИСТЕМУ АДЕНОЗИНА.

Аденозин считается нейромодулятором тормозного типа, который инициирует наступление сна и подавляет состояние бодрствования [65]. Периферические кардиотропные эффекты включают отрицательное хроно- и дромотропное действия, антиаритмическую активность [66]. У взрослого человека в дозах более 12-15 мг может оказывать кратковременный гипотензивный эффект [65, 66]. Аденозин относится к цитопротекторам и противовоспалительным средствам.

Фармакологические эффекты аденозина реализуются после активации соответствующих рецепторов. Выделяют 4 подтипа аденозиновых рецепторов: A₁, A_{2A}, A_{2B} и A₃ [65, 66]. В головном мозге млекопитающих находятся преимущественно рецепторы A₁ (кора больших полушарий, мозжечок, гиппокамп) и A_{2A} (дорзальный и вентральный стриатум, обонятельные бугорки). В других структурах мозга экспрессия рецепторов аденозина значительно меньше [65, 66].

Все аденозиновые рецепторы – метаботропные, сопряжены с гуаниннуклеотидсвязывающими белками (G-белками). Трансдукция сигнала осуществляется через каскады cAMP, кальция, фосфоинозитидный цикл и систему арахидоновой кислоты [65].

Считается, что острое воздействие этанолом сопровождается активацией системы аденозина [67, 68]. Ключевым звеном данного феномена является повышение содержания внеклеточного аденозина. В свою очередь, существует несколько причин нарастания концентрации нуклеозида:

- усиление синтеза аденозина посредством вовлечения ацетата, образующегося при метаболизме алкоголя [67];

- усиление экзоцитоза аденозина. В опытах *in vitro* показано, что этанол (25-100 мМ) дозозависимо активировал высвобождение нуклеозида из синапсом мозжечка крыс-самцов Sprague-Dawley. Например, спирт в концентрации 100 мМ повышал экзоцитоз более чем в 2 раза. Высвобождение аденозина, стимулированное калием, также усиливалось в присутствии алкоголя [68];

- торможение обратного захвата – основная причина нарастания содержания внеклеточного аденозина. Этанол ингибирует транспортер нуклеозида ENT (equilibrative nucleoside transporter), в основном типа ENT1. Мыши, нокаутные по ENT1, были более устойчивы к депримирующему действию этанола, вводившемуся внутрибрюшинно в дозах 3,6 или 4 г/кг. Длительность утраты рефлекса переворачивания у мутантов после введения спирта в дозе 3,6 г/кг уменьшалась приблизительно в 2 раза по сравнению с мышами дикого типа. Это указывает на важное значение угнетения алкоголем системы обратного захвата аденозина в механизме депримирующего действия [69].

Нарастание концентрации внеклеточного аденозина при экспозициях к этанолу сопровождается возбуждением A_1 - и A_{2A} -рецепторов. Тормозные процессы, инициируемые этим нуклеозидом, реализуются с вовлечением и других нейромедиаторных систем. Так, активация пресинаптических A_1 -рецепторов сопровождается угнетением экзоцитоза глутаминовой кислоты и развитием тормозных процессов в ЦНС [70].

Полагают, что способность алкоголя вызывать моторную дискоординацию и, возможно, его депримирующие эффекты реализуются отчасти через активацию аденозиновых A_1 -рецепторов [69]. Вместе с тем имеются свидетельства о вовлечении в реализацию депримирующего действия этанола рецепторов A_{2A} [71]. Например, мыши, нокаутные по A_{2A} -рецепторам, оказались более устойчивы к токсическому действию алкоголя (3 г/кг, в/бр) по тесту утраты рефлекса переворачивания в сравнении с мышами дикого типа. Однако это различие исчезало, когда депримирующее действие оценивали с использованием этанола в дозе 4 г/кг. Депримирующий эффект этой дозы у мышей-самцов линии CD-1 достоверно ослабевал при предварительном введении селективного антагониста A_{2A} -рецепторов ZM-241385 (30 мг/кг, в/бр, за 15 мин до спирта) [71].

Многократное укорочение длительности утраты рефлекса переворачивания у “нокаутных” по A_{2A} -рецепторам мышей наблюдали M.El. Yacoubi и др. [72] после внутрибрюшинного введения этанола в дозах 3,5 г/кг или 4 г/кг. В этой же работе показано, что введенный внутрибрюшинно селективный A_{2A} -антагонист SCH-58261 средство которого к A_{2A} -рецепторам приблизительно в 500 раз выше в сравнении с аффинитетом к рецепторам типа A_1 [66], (3-30 мг/кг, в/бр, за 5 мин до инъекции этанола), многократно

сокращал время утраты рефлекса переворачивания мышей-самцов линии CD-1, отравленных алкоголем в дозе 3,5 г/кг. Антагонист A_1 -рецепторов DPCPX, сродство которого к A_1 -рецепторам приблизительно в 200 раз выше в сравнении с аффинитетом к рецепторам типа A_{2A} [65, 66], в диапазоне доз 1-25 мг/кг (в/бр, за 5 мин до этанола) в этом плане был неэффективен [72]. Приведённые сведения указывают на важную роль A_{2A} -рецепторов в реализации депримирующего действия алкоголя.

По-видимому, активация аденозиновых рецепторов при экспозициях к этанолу сопровождается модуляцией и других нейромедиаторных систем, общим итогом которой является развитие седативного действия [70, 73].

Изучению отрезвляющих свойств антагонистов аденозиновых рецепторов посвящено значительное число исследований [42, 71, 72, 74-76]. Чаще оценивалась способность антагонистов модифицировать развитие утраты рефлекса переворачивания на фоне алкоголя [42, 71, 74, 75]. Использовался преимущественно профилактический режим введения агентов. Подбирались умеренные дозы антагонистов с той целью, чтобы избежать возможности ингибирования фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (в основном это касается производных ксантина) [74, 75]. Например, отрезвляющие свойства кофеина, неселективного антагониста A_1/A_{2A} -рецепторов [65, 66] (40 мг/кг или 62,5 мг/кг, в/бр, за 5 мин до этанола), изобутилметилксантина, неселективного антагониста аденозиновых рецепторов, частичного агониста аденозиновых рецепторов, ингибитора обратного захвата аденозина (12,5 мг/кг или 25 мг/кг, в/бр, за 10 мин до этанола) и теofilлина, неселективного антагониста A_1/A_{2A} -рецепторов (50 мг/кг, в/бр, за 5 мин до этанола) оказались весьма умеренными при остром отравлении мышей линии CD-1 алкоголем (4 г/кг, в/бр) [74]. Все препараты достоверно задерживали наступление утраты рефлекса переворачивания, но не влияли на её продолжительность, за исключением теofilлина (укорачивал время утраты рефлекса в 1,7 раза). Изобутилметилксантин в дозе 25 мг/кг даже усиливал депримирующее действие алкоголя [74]. Выраженное антидотное действие теofilлина (профилактически, в/бр, в дозе 50 мг/кг) при остром отравлении этанолом тяжёлой степени мышей показано в работе [75].

Кофеин и селективный антагонист A_1 -рецепторов DPCPX эффективно ослабляли проявления отравления этанолом лёгкой степени у крыс-самцов Sprague-Dawley. Кофеин (5 мг/кг или 20 мг/кг) вводили в желудок совместно с алкоголем (2,5 г/кг), а DPCPX (5 мг/кг, в/бр) – за 5 мин до спирта. В таких условиях антагонисты аденозиновых рецепторов достоверно ослабляли нарушения моторной координации (тестировали с помощью ротарода). Селективный антагонист A_{2A} -рецепторов SCH-58261 в этом отношении был неэффективен [76].

Кофеин, вводимый в дозе 25 мг/кг за 5 мин до алкоголя (3,5 мг/кг, в/бр) мышам-самцам линии CD-1, оказывал достоверное отрезвляющее действие по тесту рефлекса переворачивания [72]. Укорочение времени утраты рефлекса составило 75% по сравнению с контролем. В тоже время кофеин был неэффективен в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг [72].

О высокой отрезвляющей активности селективных антагонистов A_{2A} -аденозиновых рецепторов ZM-241385 и SCH-58261 и, напротив, отсутствии таковой у антагониста A_1 -рецепторов DPCPX при отравлениях тяжёлой степени речь шла выше [71, 72]. При совместном введении SCH-58261 (10 мг/кг) и DPCPX (1 или 5 мг/кг) за 5 мин до этанола

(3,5 г/кг, в/бр) отрезвляющая активность A_{2A} -антагониста у мышей заметно ослабевала [72].

Следует отметить, что, как и в случае других отрезвляющих средств, антагонисты аденозиновых рецепторов мало эффективны при лечебном режиме введения [42]. Так, аминофиллин (содержит теofilлин) в дозах 25-100 мг/кг усиливал депримирующее действие алкоголя (5 г/кг, в/бр) у мышей-самцов линии CD-1. Аминофиллин вводили внутривенно сразу после утраты рефлекса переворачивания [42].

Низкая активность, либо её отсутствие у некоторых ксантинов объясняется наличием в спектре их фармакологической активности не только способности блокировать аденозиновые рецепторы [77-79]. Изобутилметилксантин, кофеин и теofilлин, к примеру, тормозят обратный захват аденозина (т.е. оказывают сходное с этанолом действие) [77], а изобутилметилксантин, кроме того, обладает свойствами частичного агониста аденозиновых рецепторов [78]. Не следует забывать о возможности торможения активности фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов ксантинами, а также об их способности модулировать другие нейромедиаторные системы [79].

Таким образом, наиболее перспективными ОС следует считать антагонисты аденозиновых рецепторов, лишенные способности тормозить обратный захват этого нуклеозида и не являющиеся частичными агонистами соответствующих рецепторов. Селективные A_1 -антагонисты, способные тормозить этанолиндукцированную моторную дискоординацию [76], могут быть рекомендованы только при опьянениях легкой/средней степени. Антагонисты A_{2A} -рецепторов более активны при отравлениях алкоголем тяжелой степени. Нерешенным остается вопрос о разработке ОС из группы антагонистов аденозиновых рецепторов, способных оказывать достоверный антидотный эффект на фоне уже сформировавшейся алкогольной интоксикации.

7. СИСТЕМЫ ВТОРИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ КАК МИШЕНЬ ОТРЕЗВЛЯЮЩИХ СРЕДСТВ.

Передача информации на постсинаптические структуры через метаботропные рецепторы (опиоидные, мускариночувствительные, катехоламинергические, ГАМК_B- и другие) осуществляется с участием трансдукторных систем (циклазных, фосфоинозитидных, кальциевых, нитергических и т.д.) [65].

Модуляторы каскада арахидоновой кислоты, в первую очередь ингибиторы синтеза простагландин, довольно давно рассматриваются в качестве потенциальных отрезвляющих средств [80, 81]. Отрезвляющие свойства выявлены у индометацина [81-83], аспирина [81, 82], ацетаминофена [81, 82] и других препаратов.

Отрезвляющие эффекты агентов были выше при их профилактическом использовании [80-83]. При этом не удавалось продемонстрировать дозозависимый характер отрезвляющей активности. В качестве примера можно привести результаты оценки способности ингибиторов ключевого фермента биосинтеза простагландин, циклооксигеназы (ЦОГ) уменьшать длительность утраты рефлекса переворачивания у мышей-самцов линии HS/Ibg, отравленных этанолом в дозе 3,6 г/кг (в/бр) (таблица).

Показана прямая корреляционная связь между сродством агентов к ЦОГ и их способностью ослаблять депримирующее действие алкоголя [82, 84] – см. рисунок 2.

ОТРЕЗВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТОКСИКОДИНАМИКУ ЭТАНОЛА

Таблица. Отрезвляющая активность ингибиторов циклооксигеназы при тяжёлом отравлении мышей-самцов линии HS/Ibg алкоголем (3,6 г/кг) [81].

Препараты, дозы, сроки введения	Оптимальная доза (мг/кг)	Сокращение времени утраты рефлекса переворачивания (в % к контрольной группе)
Индометацин; 1,5 мг/кг, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7,5 мг/кг или 10 мг/кг; за 15 мин до алкоголя	5	54
Кислота мефенамовая; 5 или 10 мг/кг; за 45 мин до этанола	5-10	51
Кислота флуфенамовая; 10, 20 или 50 мг/кг; за 45 мин до этанола	10	68
Аспирин; 25, 30 или 45 мг/кг; за 30 мин до этанола	15	61
Ацетаминофен; 5, 15 или 45 мг/кг; за 45 мин до этанола	15	52

Примечание: Все препараты вводились внутривенно; индометацин (в дозах 1,5 мг/кг, 2,5 мг/кг, 7,5 мг/кг и 10 мг/кг), флуфенамовая кислота (в дозах 20 и 50 мг/кг), аспирин (в дозах 30 и 45 мг/кг) и ацетаминофен (в дозах 5 и 45 мг/кг) не оказывали достоверного влияния на длительность утраты рефлекса.

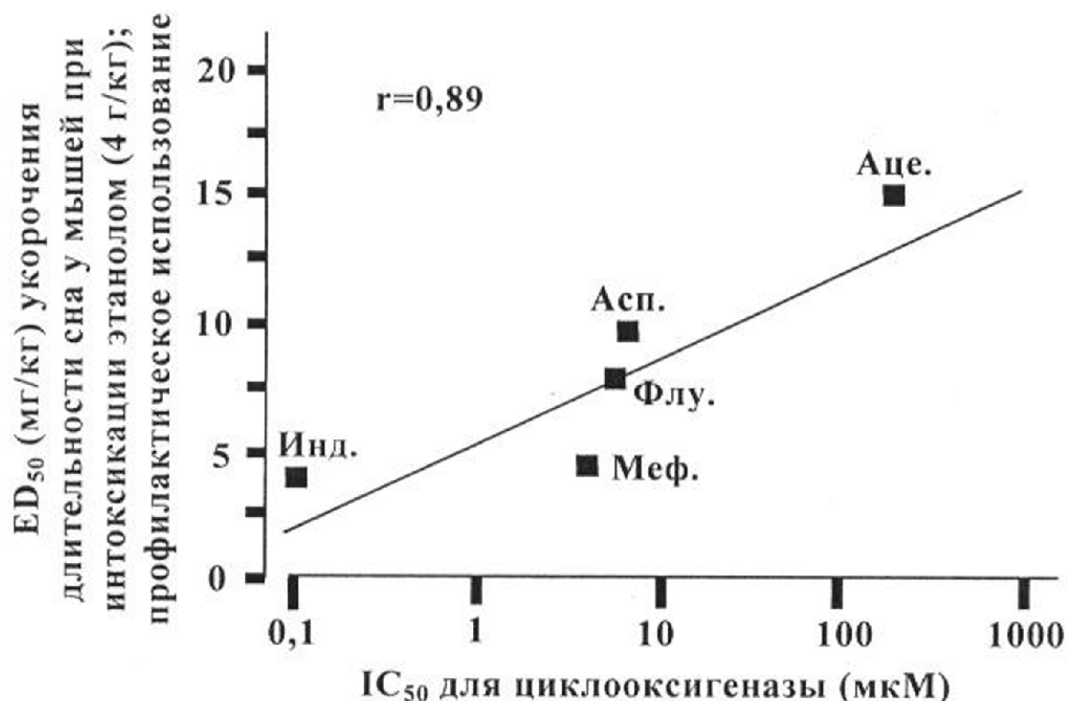


Рисунок 2.

Корреляции между отрезвляющей активностью ингибиторов циклооксигеназы и их способностью ингибировать фермент, адаптировано из [82, 84].

Инд. - индометацин; Меф. - кислота мефенамовая; Флу. - кислота флуфенамовая; Асп. - аспирин; Аце. - ацетаминофен.

Менее выраженный отрезвляющий эффект ингибиторов ЦОГ установлен в работе [82]. Способность уменьшать длительность утраты рефлекса переворачивания у большинства препаратов редко превышала 30%. Так, лишь флуфенат и индометацин при профилактическом режиме введения более чем на 40% уменьшали длительность сна у мышей-самцов DBA/2J, отравленных этанолом в дозе 3,5 г/кг. Сулиндак, напроксен, ибупрофен, мефенат, аспирин и ацетаминофен в этом отношении были менее активны. ED₅₀ по данному показателю для перечисленных средств выглядели следующим образом: флуфенат – 0,8 мг/кг, индометацин – 1,3 мг/кг, сулиндак – 2,8 мг/кг, напроксен – 2,9 мг/кг, ибупрофен – 4,3 мг/кг, мефенат – 8,7 мг/кг, аспирин – 47,9 мг/кг, ацетаминофен – 122,5 мг/кг. Фенилбутазон был неэффективен [82].

Ранее отмечалось, что большинство ОС теряют антидотную активность в условиях лечебного режима использования [42]. Выяснению данного вопроса применительно к индометацину посвящена работа [85]. Отравление тяжёлой степени мышей-самцов линии DBA/2J достигалось посредством внутрибрюшинного введения этанола в дозе 4 г/кг. Также внутрибрюшинно (контралатерально) инъецировали индометацин в дозе 10 мг/кг (за 15 мин до спирта, через 15 мин, 30 мин или 60 мин от начала интоксикации). Оказалось, что наибольший отрезвляющий эффект (двукратное укорочение времени бокового положения) наблюдалось при профилактическом введении ингибитора ЦОГ и при использовании его в первые 15 мин. Антидепримирующее действие препарата, инъецированного в сроки 30 мин и 60 мин, заметно ослабевало. Этими же авторами показано [14], что индометацин проявлял антидотное действие в широком диапазоне доз (2,5-20 мг/кг) при введении через 15 мин от начала интоксикации (спирт в дозе 4 г/кг и индометацин инъецировали внутрибрюшинно контралатерально) [14]. Есть данные, что комбинирование индометацина с обратным агонистом БД-рецепторов Ro 15-4513 (5 мг/кг + 3 мг/кг соответственно) не сопровождается ни аддитивным, ни, тем более, потенцирующим эффектами [14].

В клинических исследованиях установлено, что ингибиторы ЦОГ слабо противодействовали эффектам алкоголя, принимавшегося здоровыми добровольцами в небольших дозах (опьянения лёгкой-средней степени) [86, 87]. Например, в одном из экспериментов участие приняли 6 здоровых добровольцев в возрасте 22-29 лет, 3 мужчины и 3 женщины. Этанол принимали вместе с соком с таким расчётом, чтобы концентрация алкоголя в плазме крови находилась на уровне 1,25 г/л. За 12 часов или за 1,5 часа до этого испытуемые принимали 400 мг ибупрофена. При оценке различных видов памяти получены противоречивые результаты: в одних случаях на фоне предварительного приёма неизбирательного ингибитора ЦОГ показатели улучшались, в других – наблюдалась противоположная картина [86]. Неэффективным оказался и ацетаминофен в плане предупреждения субъективных и физиологических признаков опьянения у здоровых мужчин, принимавших этанол дробно до общей дозы 0,63 г/кг [87].

Вещества, модулирующие нитрергический и кальциевый каскады трансдукции, неоднократно оценивались на предмет отрезвляющей активности. Ингибитор NO-синтазы метиловый эфир N^g-нитро-L-аргинина (NAME, 100 мг/кг, подкожно; профилактически, за 40 мин) усиливал депримирующее действие алкоголя (4 или 5 г/кг, в/бр) в опытах на крысах-самцах линии Sprague-Dawley. Более того, на фоне ингибитора

отмечалась гибель животных, в то время как в контрольных группах (т.е. грызуны получали только этанол в дозах 4 г/кг или 5 г/кг) такое явление отсутствовало [88]. Нарастание длительности бокового положения отмечено и на фоне NAME, вводимого в меньших дозах (спирт в данной серии экспериментов инъецировали в дозе 3 г/кг). Донатор оксида азота изосорбида динитрат (внутрижелудочно, 30 мг/кг; профилактически, за 2 ч) уменьшал время утраты рефлекса переворачивания крыс, отравленных этанолом (3,5 г/кг), и полностью устранял эффект усиления депримации, индуцированный NAME. Оба модулятора нитрергической трансдукции не изменяли токсикокинетику алкоголя [88]. Сделано заключение о вовлечении угнетения системы оксида азота в реализацию депримирующего действия алкоголя. Данный эффект, скорее всего, опосредован ослаблением центральной глутаматергической нейротрансдукции, однако до конца не ясно, что же является первичным: угнетение глутаматергических систем, или каскада NO? Не определено также, какая изоформа NO-синтазы ингибируется при экспозициях к этанолу [89].

Сдвиги кальциевого гомеостаза вовлечены в реализацию депримирующего действия этилового алкоголя. Об этом свидетельствуют данные о способности блокаторов и агонистов кальциевых каналов изменять длительность утраты рефлекса переворачивания у грызунов, отравленных этанолом. К примеру, у мышей блокаторы Ca^{2+} -каналов нифедипин (5 или 10 мг/кг, в/бр) и верапамил (10 или 20 мг/кг, в/бр) при профилактическом режиме использования усиливали депримирующее действие спирта, вводимого внутрибрюшинно в дозе 3,5 г/кг [90].

Потенцирование токсических эффектов алкоголя блокаторами каналов кальция продемонстрировано и в работе [91]. Мыши-самцы линии Т.О. предварительно получали внутрибрюшинно нитрендипин (100 мг/кг) или флунаризин (40 мг/кг) – оба за 2 ч до этанола (внутрибрюшинно, в диапазоне доз 1,8-3,3 г/кг). Верапамил (10 мг/кг) инъецировали внутрибрюшинно за 15 мин. В таких условиях все перечисленные блокаторы усиливали депримирующее действие алкоголя (оценивалось по снижению среднеэффективной дозы спирта, необходимой для инициации бокового положения животных).

Напротив, агонист каналов Ca^{2+} Bay K8644 обладал достоверной отрезвляющей активностью при интоксикациях мышей этанолом. У мышей-самцов линии Т.О. кальциевый агонист (внутрибрюшинно, непосредственно перед инъекцией спирта) ослаблял депримирующее действие алкоголя (в/бр, 2-4 г/кг) только в дозе 1 мг/кг. Увеличение дозы Bay K8644 до 5 мг/кг приводило к нарастанию токсичности этанола. Возможно, причиной такой реакции является присутствие в спектре фармакологической активности Bay K8644 свойств антагониста каналов кальция [92]. Следует отметить, что отрезвляющий эффект Bay K8644 был весьма умеренным.

Рассмотренные модуляторы кальциевого обмена не влияли на токсикокинетику этилового алкоголя.

Итак, некоторые препараты, влияющие на кальциевую трансдукцию, а также каскады арахидоновой кислоты и оксида азота, оказывали отрезвляющий эффект при острых отравлениях этанолом. В этом отношении более предпочтительными являются модуляторы цикла арахидоновой кислоты. Кроме того, у некоторых из них обнаруживаются антидотные свойства и при лечебном режиме введения (т.е. уже на фоне сформировавшейся этанолиндукцированной депримации). Новые возможности могут быть связаны с разработкой современных высокоселективных ингибиторов ЦОГ, а также специфических антагонистов рецепторов простагландинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ отрезвляющей активности агентов, влияющих на нейромедиаторные системы и трансдукторные каскады, не позволяет отдать предпочтение какому-то одному классу соединений. На результаты оценки отрезвляющих свойств оказывают влияние не только фармакологический профиль препаратов, но и многочисленные особенности методического плана: межвидовые и межлинейные отличия экспериментальных животных, сроки и пути введения лекарственных средств и этанола. Так, большинство отрезвляющих средств оказывались эффективными лишь в режиме профилактического использования. Открытым остаётся вопрос создания рецептур отрезвляющих средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Немцов А.В., Судаков С.А., Мясоедов С.Н.* (2003) Суд.-мед. эксперт., **46**(4), 37-41.
2. *Немцов А.В., Терехин А.Т.* (2007) Наркология, №11, 29-36.
3. *Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А.* (1986) Общие механизмы токсического действия, Медицина, Л.
4. *Spanagel R.* (2009) *Physiol. Rev.*, **89**, 649-705.
5. *Vengeliene V., Bilbao A., Molander A., Spanagel R.* (2008) *Br. J. Pharmacol.*, **154**, 299-315.
6. *Basis of the gabamimetic profile of ethanol* (2006) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **30**, 731-744.
7. *Beleslin D.B., Djokanović N., Jovanović Mičić D., Samardzić R.* (1997) *Alcohol*, **14**, 167-173.
8. *Faingold C.L., N'Gouemo P., Riaz A.* (1998) *Prog. Neurobiol.*, **55**, 509-535.
9. *Durcan M.J., Lister R.G.* (1989) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **32**, 667-670.
10. *Liljequist S., Engel J.* (1982) *Psychopharmacology (Berl.)*, **78**, 71-75.
11. *Flückiger A., Hartmann D., Leishman B., Ziegler W.H.* (1988) *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **34**, 273-276.
12. *Lheureux P., Askenasi R.* (1991) *Hum. Exp. Toxicol.*, **10**, 235-239.
13. *Martens F., Kuppel C., Ibe K., Wagemann A., Tenczer J.* (1990) *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **28**, 341-356.
14. *Elmer G.I., George F.R.* (1995) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **19**, 490-495.
15. *Glowa J.R., Crawley J., Suzdak P.D., Paul S.M.* (1988) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **31**, 767-772.
16. *Lister R.G., Durcan M.J.* (1989) *Brain Res.*, **482**, 141-144.
17. *Wallner M., Olsen R.W.* (2008) *Br. J. Pharmacol.*, **154**, 288-298.
18. *Cook J.B., Foster K.L., Eiler W.J. 2nd, McKay P.F., Woods J. 2nd, Harvey S.C., Garcia M., Grey C., McCane S., Mason D., Cummings R., Li X., Cook J.M., June H.L.* (2005) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **29**, 1390-1401.
19. *Iyer S.V., Benavides R.A., Chandra D., Cook J.M., Rallapalli S., June H.L., Homanics G.E.* (2011) *Front. Pharmacol.*, **2**, Art. 18.
20. *McKay P.F., Foster K.L., Mason D., Cummings R., Garcia M., Williams L.S., Grey C., McCane S., He X., Cook J.M., June H.L.* (2004) *Psychopharmacology (Berl.)*, **172**, 455-462.
21. *Meera P., Olsen R.W., Otis T.S., Wallner M.* (2010) *Mol. Pharmacol.*, **78**, 918-924.
22. *Hanchar H.J., Chutsrinopkun P., Meera P., Supavilai P., Sieghart W., Wallner M., Olsen R.W.* (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 8546-8551.

23. *Linden A.M., Schmitt U., Leppä E., Wulff P., Wisden W., Lüddens H., Korpi E.R.* (2011) *Front. Neurosci.*, **5**, Art. 3.
24. *Mihalek R.M., Bowers B.J., Wehner J.M., Kralic J.E., VanDoren M.J., Morrow A.L., Homanics G.E.* (2001) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **25**, 1708-1718.
25. *Guiramand J., Martin A., de Jesus Ferreira M.C., Cohen-Solal C., Vignes M., Récasens M.* (2005) *J. Neurosci. Res.*, **81**, 199-207.
26. *Okazaki S., Nishida Y., Kawai H., Saito S.* (1996) *Neurochem. Res.*, **21**, 1201-1207.
27. *Ferko A.P.* (1992) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **43**, 297-301.
28. *Ferko A.P.* (1994) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **47**, 351-354.
29. *Williams K.L., Ferko A.P., Barbieri E.J., DiGregorio G.J.* (1995) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **50**, 199-205.
30. *Swanson C.J., Bures M., Johnson M.P., Linden A.M., Monn J.A., Schoepp D.D.* (2005) *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **4**, 131-144.
31. *Sharko A.C., Hodge C.W.* (2008) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **32**, 67-76.
32. *Aguirre J.C., del Arbol J.L., Rico J., Raya J., Ruiz-Requena M.E.* (1995) *Alcohol*, **12**, 559-562.
33. *Barret L., Bourhis F., Buffet H., Danel V., Debru J.L.* (1987) *Drug Alcohol Depend.*, **19**, 71-78.
34. *Rasmussen D.D., Bryant C.A., Boldt B.M., Colasurdo E.A., Levin N., Wilkinson C.W.* (1998) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **22**, 789-801.
35. *Froehlich J.C., Li T.K.* (1994) *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **739**, 156-167.
36. *Kuzmin A., Sandin J., Terenius L., Ogren S.O.* (2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**, 310-318.
37. *Quintanilla M.E., Tampier L.* (2000) *Alcohol*, **21**, 245-249.
38. *Kotlińska J., Langwiński R.* (1990) *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **42**, 129-135.
39. *Hemmingsen R., Sørensen S.C.* (1980) *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, **46**, 62-65.
40. *Jørgensen H.A., Hole K.* (1981) *Eur. J. Pharmacol.*, **75**, 223-229.
41. *Askenasi R., Fontaine J.* (1982) *Acta Anaesthesiol. Belg.*, **33**, 33-37.
42. *Hatch R.C., Jernigan A.D.* (1988) *Life Sci.*, **42**, 11-19.
43. *Tamborska E., Kotlińska J., Langwiński R.* (1984) *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **36**, 337-344.
44. *Бонитенко Е.Ю.* (2007) Токсичность и особенности метаболизма этанола, “суррогатов” алкоголя и спиртов, способных вызывать массовые отравления: обоснование направлений фармакологической профилактики и терапии интоксикаций (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. докт. наук, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины МЧС России, Санкт-Петербург.
45. *Бонитенко Е.Ю., Ливанов Г.А., Васильев С.А., Губанов А.И.* (2003) *Medline.ru.*, **4**, 479-481.
46. *Rush C.R., Ali J.A.* (1999) *Behav. Pharmacol.*, **10**, 401-413.
47. *Nuotto E., Palva E.S., Seppälä T.* (1984) *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, **54**, 278-284.
48. *Bird K.D., Chesher G.B., Perl J., Starmer G.A.* (1982) *Psychopharmacology (Berl.)*, **76**, 193-197.
49. *Catley D.M., Jordan C., Frith C.D., Lehane J.R., Rhodes A.M., Jones J.G.* (1981) *Psychopharmacology (Berl.)*, **75**, 65-68.
50. *Jeffcoate W.J., Cullen M.H., Herbert M., Hastings A.G., Walder C.P.* (1979) *Lancet*, **314**, 1157-1159.
51. *Barros S., Rodriguez G.* (1981) *Anesthesiology*, **54**, 174.

52. *Ducobu J.* (1984) *Ann. Intern. Med.*, **100**, 617-618.
53. *Iannarone C., Pennacchiotti M.L., Signore L., Delogu G.* (1996) *Minerva Chir.*, **51**, 621-623.
54. *Jefferys D.B., Flanagan R.J., Volans G.N.* (1980) *Lancet*, **315**, 308-309.
55. *Jefferys D.B., Volans G.N.* (1983) *Hum. Toxicol.*, **2**, 227-231.
56. *Lyon L.J., Antony J.* (1982) *Ann. Intern. Med.*, **96**, 464-465.
57. *Sørensen S.C., Mattisson K.* (1978) *Lancet*, **312**, 688-689.
58. *Garcés J.M., de la Torre R., Gutiérrez J., Miralles R., Torné J., Camí J.* (1993) *Rev. Clin. Esp.*, **193**, 431-444.
59. *Gillman M.A., Lichtigfeld F.J.* (1982) *Lancet*, **320**, 558.
60. *Israel Y., Carmichael F.J., Macdonald J.A.* (1975) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **59**, 55-64.
61. *Jamal M., Ameno K., Ameno S., Morishita J., Wang W., Kumihashi M., Ikuo U., Miki T., Ijiri I.* (2007) *Neuroscience*, **144**, 232-238.
62. *Owasoyo J.O., Iramain C.A.* (1981) *Toxicol. Lett.*, **9**, 267-270.
63. *Sun Y.P., Liu Q., Luo J., Guo P., Chen F., Lawrence A.J., Liang J.H.* (2010) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **34**, 150-157.
64. *Erickson C.K., Burnam W.L.* (1971) *Agents Actions*, **2**, 8-13.
65. *Fredholm B.B., Izerman A.P., Jacobson K.A., Klotz K.N., Linden J.* (2001) *Pharmacol. Rev.*, **53**, 527-552.
66. *Fredholm B.B., Izerman A.P., Jacobson K.A., Linden J., Müller C.E.* (2011) *Pharmacol. Rev.*, **63**, 1-34.
67. *Carmichael F.J., Israel Y., Crawford M., Minhas K., Saldivia V., Sandrin S., Campisi P., Orrego H.* (1991) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **259**, 403-408.
68. *Clark M., Dar M.S.* (1989) *J. Neurochem.*, **52**, 1859-1865.
69. *Choi D.S., Cascini M.G., Mailliard W., Young H., Paredes P., McMahon T., Diamond I., Bonci A., Messing R.O.* (2004) *Nat. Neurosci.*, **7**, 855-861.
70. *Harvey J., Lacey M.G.* (1997) *J. Neurosci.*, **17**, 5271-5280.
71. *Naassila M., Ledent C., Daoust M.* (2002) *J. Neurosci.*, **22**, 10487-10493.
72. *El Yacoubi M., Ledent C., Parmentier M., Costentin J., Vaugeois J.M.* (2003) *Neuropharmacology*, **45**, 977-985.
73. *Meng Z.H., Anwer J., Dar M.S.* (1997) *Brain Res.*, **776**, 235-245.
74. *Dar M.S., Jones M., Close G., Mustafa S.J., Wooles W.R.* (1987) *Psychopharmacology (Berl.)*, **91**, 1-4.
75. *Dar M.S., Mustafa S.J., Wooles W.R.* (1983) *Life Sci.*, **33**, 1363-1374.
76. *Connole L., Harkin A., Maginn M.* (2004) *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **95**, 299-304.
77. *Phillis J.W., Wu P.H.* (1982) *Comp. Biochem. Physiol. C*, **72**, 179-187.
78. *Coffin V.L., Taylor J.A., Phillis J.W., Altman H.J., Barraco R.A.* (1984) *Neurosci. Lett.*, **47**, 91-98.
79. *Ferré S.* (2010) *J. Alzheimers Dis.*, **20**, Suppl. 1, S35-S49.
80. *Erickson C.K.* (1983) in: *Pathog. Alcohol.: Biol. Factors*, New York, London, pp. 591-611.
81. *George F.R., Collins A.C.* (1979) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **10**, 865-869.
82. *Elmer G.I., George F.R.* (1991) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **256**, 1139-1146.
83. *George F.R., Ritz M.C., Collins A.C.* (1985) *Psychopharmacology (Berl.)*, **85**, 151-153.
84. *George F.R.* (1989) *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **559**, 382-391.
85. *Elmer G.I., George F.R.* (1989) *Ann. N Y Acad. Sci.*, **559**, 441-443.
86. *Minocha A., Barth J.T., Herold D.A., Gideon D.A., Spyker D.A.* (1986) *Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**, 123-127.

ОТРЕЗВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТОКСИКОДИНАМИКУ ЭТАНОЛА

87. *Pickworth W.B., Klein S.A., George F.R., Henningfield J.E.* (1992) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **41**, 189-194.
88. *Adams M.L., Meyer E.R., Sewing B.N., Cicero T.J.* (1994) *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **18**, 969-975.
89. *Adams M.L., Cicero T.J.* (1998) *Alcohol*, **16**, 153-158.
90. *Biaia G.* (1999) *Pol. J. Pharmacol.*, **51**, 125-130.
91. *Dolin S.J., Little H.J.* (1986) *Br. J. Pharmacol.*, **88**, 909-914.
92. *Dolin S.J., Halsey M.J., Little H.J.* (1988) *Br. J. Pharmacol.*, **94**, 413-422.

Поступила: 21. 02. 2012.

AMETHYSTIC AGENTS INFLUENCING TOXICODYNAMICS OF ETHANOL

A.I. Golovko

Regional medicinal therapy and diagnostics center "Behterev", Vasil'yevskiy island, 6-th line, 41, Saint Petersburg, 199004, Russia; tel./fax: (812) 325-47-97; e-mail: prgolovko@inbox.ru

The pathogenetic mechanisms of acute alcoholic intoxications are examined and is based the expediency of the search for the amethystic agents, which influence neurotransmitter systems. Promising should be considered the agents, which modulate GABA-systems (partial reverse agonists of benzodiazepine receptors), glutamate (antagonists of metabotropic receptors mGluR2/3), opioid neuropeptides (antagonists of opioid receptors), acetylcholine (reversible inhibitors of acetylcholinesterase and M-cholinoagonists), adenosine (selective antagonists of A_{2A}-receptors). The amethystic effect manifest also the substances, which modify the second messengers systems (calcium, nitrgergic and cascade of arachidonic acid). The most of the means examined possesses the moderate amethystic potential, and effectiveness is manifested predominantly during the preventive application.

Key words: ethanol, the amethystic agents, neurotransmitter systems.