

УДК 615.03: 616-005.4

DOI <https://doi.org/10.17816/phbn625395>

Научная статья



# Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции

Е.Н. Якушева, А.В. Шулькин, Ю.В. Абаленихина

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Расстройство, вызванное употреблением алкоголя (этанол), это разрушительное состояние, при котором отмечается нарушение энергетических и метаболических процессов, а также активизация процессов свободно-радикального окисления. Именно поэтому патогенетически обосновано в комплексной терапии данной патологии применение антиоксидантов, в частности оригинального отечественного препарата этилметилгидроксипиридина сукцината.

**Цель** — изучить эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината при внутривенном, внутримышечном и внутривентрикулярном способах введения мышам-самцам ICR при моделировании алкогольной абстиненции.

**Материалы и методы.** Исследование было выполнено на здоровых, свободных от патогенной флоры мышах-самцах аутбредного стока ICR в возрасте 9–10 нед. средней массой  $25,4 \pm 0,2$  г. Алкогольную зависимость у животных моделировали постепенным повышением этанола в поилке с 1 до 3, 6, 10 % через каждые 2 дня. При достижении концентрации 10 % животным давали 1 бутылку спирта с 1 бутылкой воды через день и 2 бутылками спирта в промежуточные дни. Положение бутылок (слева / справа) меняли между каждым сеансом доступа к алкоголю. Спустя 6 нед. у животных убирали раствор 10 % спирта. Начинали введение этилметилгидроксипиридина сукцината и физраствора (группа контроля) 2 раза в день в течение 7 дней. Препарат вводили внутривенно (50 и 100 мг/кг), внутримышечно (50 и 100 мг/кг) и внутривентрикулярно (100 и 150 мг/кг).

**Результаты.** В настоящем исследовании установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол® при внутривенном (50 и 100 мг/кг), внутримышечном (50 и 100 мг/кг) и внутривентрикулярном (100 и 150 мг/кг) введении 2 раза в день в течение 7 дней при проявлениях алкогольной абстиненции на модели алкогольной зависимости у мышей ICR, обладает выраженной фармакологической активностью, которая проявляется в снижении объема потребления алкоголя, улучшении горизонтальной и вертикальной активности в тесте «открытое поле», улучшении координации движений, уменьшении выраженности абстинентного синдрома, выявленного в тесте на способность к гнездованию.

**Заключение.** Таким образом, этилметилгидроксипиридин сукцинат при внутривенном (50 и 100 мг/кг), внутримышечном (50 и 100 мг/кг) и внутривентрикулярном (100 и 150 мг/кг) введении мышам самцам ICR оказывал выраженное терапевтическое воздействие при моделировании алкогольной абстиненции.

**Ключевые слова:** этилметилгидроксипиридина сукцинат; хроническая алкогольная интоксикация; здоровые SPF мыши стока ICR.

## Как цитировать

Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Абаленихина Ю.В. Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625395>

DOI <https://doi.org/10.17816/phbn625395>

Research Article

# Effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in alcohol withdrawal

Elena N. Yakusheva, Alexey V. Shchulkin, Yulia V. Abalenikhina

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Alcohol (ethanol) use disorder is a destructive condition with alterations in impaired energy and metabolic processes and activation of free radical oxidation processes. Therefore, the use of antioxidants in the complex therapy of this pathology is pathogenetically justified, one of which is the original domestic drug ethylmethylhydroxypyridine succinate.

**AIM:** To examine the effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in intravenous, intramuscular, and intragastric methods of administration to male ICR mice in modeling alcohol withdrawal.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was performed on 9- to 10-week-old male specific pathogen-free mice of the ICR outflow with an average weight of  $25.4 \pm 0.2$  g. Alcohol dependence in animals was modeled by a gradual increase in ethanol in the drinker from 1% to 3%, 6%, and 10% every 2 days. Upon reaching a concentration of 10%, the animals were given one bottle of alcohol and one bottle of water every other day and two bottles of alcohol on intermediate days. The position of the bottles (left/right) was changed between each alcohol access session. After 6 weeks, 10% alcohol was removed. The administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate and saline solution (control group) was started twice a day for 7 days. Ethylmethylhydroxypyridine succinate was administered intravenously (50 and 100 mg/kg), intramuscularly (50 and 100 mg/kg), and intragastrically (100 and 150 mg/kg).

**RESULTS:** Ethylmethylhydroxypyridine succinate was administered intravenously (50 and 100 mg/kg), intramuscularly (50 and 100 mg/kg), and intragastrically (100 and 150 mg/kg) two times a day for 7 days resulted in the manifestations of alcohol withdrawal in ICR mice with alcohol dependence. It had pronounced pharmacological activity, which manifested in a decrease in alcohol consumption, improvement of horizontal and vertical activities, improvement of movement coordination, and a decrease in the severity of withdrawal syndrome detected in the nesting ability test.

**CONCLUSION:** When administered intravenously (50 and 100 mg/kg), intramuscularly (50 and 100 mg/kg), and intragastrically (100 and 150 mg/kg) to male mice, ICR had a pronounced therapeutic effect in modeling alcohol withdrawal.

**Keywords:** ethylmethylhydroxypyridine succinate; chronic alcohol intoxication; ICR drain mouse SPF.

## To cite this article

Yakusheva EN, Shchulkin AV, Abalenikhina YuV. Effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in alcohol withdrawal. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):61–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625395>

Received: 14.11.2023

Accepted: 23.01.2024

Published: 14.03.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Расстройство, вызванное употреблением алкоголя (этанола), — это разрушительное состояние, от которого страдают более 280 млн человек во всем мире [1]. Нарушение контроля над употреблением алкоголя приводит к физиологической зависимости, однако люди продолжают им злоупотреблять, несмотря на пагубные последствия для своего здоровья, личной и профессиональной жизни. Злоупотребление алкоголем часто сочетается с другими нервно-психическими расстройствами, включая расстройства настроения, такие как депрессия [2], биполярное расстройство [3] и тревожные расстройства [4]. Пациенты с этими множественными диагнозами хуже реагируют на лечение и имеют негативные исходы заболевания [5].

Доступные в настоящее время лекарства от алкогольной зависимости, такие как баклофен, имеют ограниченную эффективность, серьезные побочные эффекты и высокую частоту рецидивов [6]. Поэтому существует острая необходимость выявления новых биологических мишеней и разработки терапевтических и профилактических стратегий борьбы с алкогольной зависимостью. Учитывая высокую частоту сопутствующих расстройств центральной нервной системы, предпочтение стоит отдавать лекарственным веществам с полимодальным действием.

Учитывая важную роль нарушений энергетических и метаболических процессов, а также активизации процессов свободно-радикального окисления в развитии алкогольного повреждения нейронов [7], патогенетически обосновано в комплексной терапии данной патологии применение антиоксидантов. Эти препараты снижают скорость окислительных процессов, блокируют отрицательное действие свободных радикалов, тем самым повышая порог возбуждения в головном мозге. Одним из высокоактивных антиоксидантов, обладающим также антигипоксической и нейропротекторной активностью, является оригинальный отечественный препарат этилметилгидросипиридина сукцината (ЭМГПС, Мексидол®).

*Цель исследования* — изучение эффективности этилметилгидросипиридина сукцината (ЭМГПС) при внутривенном, внутримышечном и внутривенном способе введения мышам-самцам ICR при моделировании алкогольной абстиненции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на здоровых, свободных от патогенной флоры мышах самцах аутбредного стока ICR в возрасте 9–10 нед. средней массой  $25,4 \pm 0,2$  г и было одобрено биоэтической комиссией (протокол № 32 от 12.04.2023 г.). Животные при моделировании алкогольной зависимости содержались группами по 10 мышей. Концентрацию этанола в поилке (ОАО «Флора Кавказа»,

серия 830820, срок годности: до 08.2025) в течение срока моделирования медленно повышали (1, 3, 6, 10 %). Повышение концентрации производили через каждые 2 дня. При достижении концентрации этанола 10 % животные были помещены в индивидуальные клетки до конца исследования [8, 9]. После этого мышам из групп моделирования давали 1 бутылку спирта с 1 бутылкой воды через день и 2 бутылками спирта в промежуточные дни. Положение бутылок (слева/справа) меняли перед каждым сеансом доступа к алкоголю. Мышам из группы 1 давали 2 бутылки воды на протяжении всего исследования.

Спустя 6 нед. у животных убирали раствор 10 % спирта. Начинали введение препарата ЭМГПС и физраствора (группа контроля) 2 раза в день в выбранных дозах в течение 7 дней.

Животные были разделены на 10 групп ( $n = 10$  в каждой группе):

1 группа — интактные животные;

2, 3, 4 группы — животные, которым после моделирования алкогольной абстиненции внутривенно, внутримышечно или внутривенно вводили физиологический раствор;

5, 6 группы — животные, которым после моделирования алкогольной абстиненции внутривенно вводили ЭМГПС в дозе 50 или 100 мг/кг соответственно 2 раза в день в течение 7 дней;

7, 8 группы — животные, которым после моделирования алкогольной абстиненции внутримышечно вводили ЭМГПС в дозе 50 или 100 мг/кг соответственно 2 раза в день в течение 7 дней;

9, 10 группы — животные, которым после моделирования алкогольной абстиненции внутривенно вводили ЭМГПС в дозе 100 или 150 мг/кг соответственно 2 раза в день в течение 7 дней.

После окончания введения, во время периода отмены, у животных регистрировали потребление алкоголя и выполняли следующие функциональные тесты.

*Тест локомоторной активности* животных «открытое поле» проводили через 24 ч после начала периода отмены. В течение 3 мин регистрировали параметры горизонтальной и вертикальной активности;

*Тест на координацию* грызунов проводили с помощью прибора «Dual Species Econotex Rota-Rod» (Германия). За 3 дня до окончания моделирования начинали обучение тесту (тестирование через 24 ч после начала периода отмены). Установка представляет собой приподнятый на высоту 60 см вращающийся стержень диаметром 6 см. Обучение на установке «Rota-Rod» проводили в течение 3 дней (за 3 дня до начала периода отмены), начиная с неподвижного стержня (5–30 с), затем вращающийся стержень с постоянной скоростью 5 об/мин, далее ускоряющийся стержень. На 5-й день после начала обучения (через 24 ч после начала периода отмены) проводили заключительное тестирование. Фиксировали время падения животного по таймеру. Способность животных сохранять

равновесие и увеличивать время нахождения на вращающемся стержне под действием изучаемого вещества, вводимого на фоне этанола, рассматривали как способность уменьшать токсическое действие этанола и восстанавливать координацию движения.

**Обогащающая среда.** После функциональных тестирований (на следующие сутки после отмены этилового спирта) животным в клетки давали обогащающую среду в виде материала для гнездования. Клетки осматривали 1 раз в сутки, отсутствие гнезд или собранного материала в одном углу говорит о степени выраженности абстинентного синдрома.

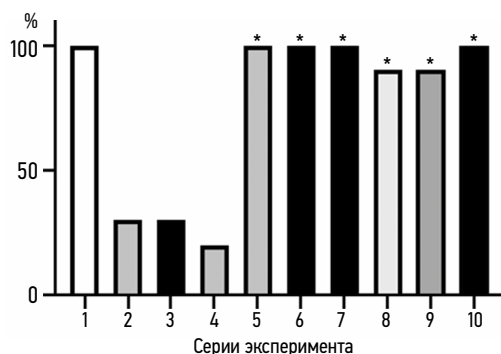
После выполнения функциональных тестов животным возобновляли алкогольную мотивацию на 1 сут с регистрацией потребления алкоголя (49-й день исследования).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.1. Полученные количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Достоверность различий между более чем двумя группами оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с post-hoc Duncan. Для сравнения двух групп использовали *t*-критерий Стьюдента. Для анализа частотных показателей использовался критерий хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 42–43-й день исследования при сравнении потребления воды и 10 % спирта внутри каждой группы, были найдены достоверные отличия в группах 2–10. Спустя 6 нед. потребления раствора 10 % спирта все животные стали отдавать предпочтение 10 % спирту, что говорит об успешном моделировании у животных алкогольной зависимости (табл. 1).

На 49–50-й день исследования после возобновления алкогольной мотивации количество потребления воды между всеми группами было одинаковым. При сравнении количества потребления воды и спирта внутри каждой группы были найдены достоверные отличия в контрольных



**Рис. 1.** Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на гнездование мышей \* $p < 0,05$  — достоверные различия с группой 1 (интактные животные)

**Fig. 1.** The effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on mouse nesting \* $p < 0,05$  — significant differences in group 1 (intact animals)

группах 2–4, эти животные потребляли больше спирта, чем воды, на 104, 90 и 119 % соответственно ( $p < 0,05$ ). При сравнении количества потребления спирта между группами выявлены отличия у всех экспериментальных групп 5–10 от их парной контрольной группы, животные экспериментальных групп потребляли спирта на 40, 44, 43, 47, 50 и 55 % меньше соответственно. Внутри экспериментальных групп отличий в потреблении воды и спирта отмечено не было (табл. 1).

В тесте открытое поле были получены следующие результаты (табл. 2). На 2-й день отмены алкоголя животные из групп положительного контроля 2–4 проявляли статистически меньшую горизонтальную активность и вертикальную активность относительно группы 1. Горизонтальная активность уменьшилась на 21, 19 и 18 % ( $p < 0,05$ ), а вертикальная активность уменьшилась на 55, 40 и 41 % относительно группы 1 ( $p < 0,05$ ). Животные из групп 5, 6, 8, 9, 10 проявляли статистически большую вертикальную активность по сравнению с животными из групп положительного контроля при аналогичных способах введения. Эта разница составляет 94, 156, 34, 25 и 44 % ( $p < 0,05$ ) соответственно вышеуказанным группам животных. Животные из группы 7 проявляли статистически большую горизонтальную активность на 16 % относительно животных из группы 3 (см. табл. 2).

Показатели локомоторной активности представлены в таблице 2.

Относительно группы 1 животные из группы положительного контроля 2–4 находились на вращающемся стержне меньше времени на 23, 23 и 21 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В показателе координации движений группы животных 5, 6, 9, 10, получавшие ЭМГПС внутривенно и перорально, держались на вращающемся стержне статистически дольше, чем группы положительного контроля. При внутривенном способе введения ЭМГПС относительно контрольной группы 2 животные из групп 5 и 6 находились на стержне дольше на 26 % ( $p < 0,05$ ). При внутримышечном способе введения ЭМГПС относительно контрольной группы 3 время нахождения на вращающемся стержне животных из групп 7 и 8 было продолжительнее на 14 и 19 % соответственно ( $p < 0,05$ ). При пероральном способе введения ЭМГПС зондом в желудок относительно контрольной группы 4 время нахождения на вращающемся стержне животных из групп 9 и 10 было дольше на 18 % ( $p < 0,05$ ).

Влияние ЭМГПС на гнездование представлено на рисунке 1. Все животные из группы 1, потреблявшие воду на протяжении всего исследования, делали гнезда за 1 сут (с 44-го на 45-й день исследования). Продолжительное потребление раствора спирта способствовало тому, что далеко не все животные из групп 2–4 делали гнезда. В группе 2 сделали домик всего 3 животных, в группе 3 — 3 животных и в группе 4 — 2 животных, в то время как все животные из групп 5–7, 10 сделали гнезда за 1 сут. Животные из групп 8, 9 за 1 сут сделали гнезда в 9 из 10 возможных случаев.

**Таблица 1.** Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на потребление воды и этанола, г/кг/сут,  $M \pm SD$   
**Table 1.** Effect of ethylmethylhydroxyuridine succinate on water and alcohol consumption (g/kg/day,  $M \pm SD$ )

Показатели потребления	Серии эксперимента									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Потребление воды, 42–43-й день	135,5 ± 31,0	112,9 ± 19,1	100,7 ± 25,0	113,4 ± 35,4	110,6 ± 30,6	102,4 ± 31,9	110,3 ± 29,5	107,8 ± 22,0	109,7 ± 20,6	85,5 ± 21,6
Потребление этанола, 42–43-й день	118,6 ± 31,9	183,0 ± 57,2 <sup>#</sup>	195,7 ± 50,8 <sup>#</sup>	180,5 ± 56,7 <sup>#</sup>	179,6 ± 15,9 <sup>#</sup>	202,8 ± 48,9 <sup>#</sup>	194,9 ± 35,0 <sup>#</sup>	193,6 ± 43,6 <sup>#</sup>	214,0 ± 27,8 <sup>#</sup>	204,3 ± 41,1 <sup>#</sup>
Потребление воды, 49–50-й день	121,1 ± 48,1	98,3 ± 14,8	98,0 ± 14,0	85,8 ± 36,2	116,1 ± 50,1	109,5 ± 33,4	116,5 ± 39,0	103,1 ± 43,4	116,6 ± 37,9	103,9 ± 33,4
Потребление этанола, 49–50-й день	198,2 ± 44,1	200,2 ± 28,6 <sup>#</sup>	186,1 ± 37,3 <sup>#</sup>	188,0 ± 51,7 <sup>#</sup>	120,6 ± 41,4 <sup>^</sup>	111,9 ± 41,5 <sup>^</sup>	106,2 ± 37,8 <sup>^</sup>	99,0 ± 36,0 <sup>^</sup>	109,8 ± 63,3 <sup>^</sup>	98,6 ± 29,3 <sup>^</sup>

*Примечание:* <sup>^</sup>  $p < 0,05$  — относительно своей парной контрольной группы ( $t$ -критерий Стьюдента); <sup>#</sup>  $p < 0,05$  — для отличий в потреблении воды и этанола внутри одной группы ( $t$ -критерий Стьюдента).  
*Note:* <sup>^</sup>  $p < 0,05$  — relative to their paired control group (Student's  $t$ -test); <sup>#</sup>  $p < 0,05$  — for differences in water and ethanol consumption within the same group (Student's  $t$ -test).

**Таблица 2.** Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на поведение животных,  $M \pm SD$   
**Table 2.** Effect of ethylmethylhydroxyuridine succinate on animal behavior,  $M \pm SD$

Показатели поведения	Серии эксперимента									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Горизонтальная активность, л	389 ± 30	307 ± 42 <sup>#</sup>	317 ± 54 <sup>#</sup>	318 ± 48 <sup>#</sup>	339 ± 39	345 ± 42	367 ± 37 <sup>*</sup>	354 ± 38	356 ± 41	337 ± 33
Вертикальная активность, л	36,8 ± 8,5	16,4 ± 7,0 <sup>#</sup>	22,2 ± 5,8 <sup>#</sup>	21,6 ± 5,3 <sup>#</sup>	31,8 ± 8,9 <sup>*</sup>	42 ± 6,4 <sup>*</sup>	26,0 ± 6,1	29,8 ± 6,9 <sup>*</sup>	27,0 ± 3,9 <sup>*</sup>	31,2 ± 4,8 <sup>*</sup>
Координация движений, с	178,2 ± 2,8	138,1 ± 31,7 <sup>#</sup>	137,8 ± 32,7 <sup>#</sup>	141,7 ± 23,6 <sup>#</sup>	174,2 ± 7,5 <sup>*</sup>	174,2 ± 7,4 <sup>*</sup>	157,4 ± 17,7	163,6 ± 15,8	167,6 ± 13,8 <sup>*</sup>	167,3 ± 14,0 <sup>*</sup>

*Примечание:* <sup>\*</sup>  $p < 0,05$  — относительно группы положительного контроля при аналогичном введении тестируемого вещества ( $t$ -критерий Стьюдента); <sup>#</sup>  $p < 0,05$  — относительно группы 1 отрицательный контроль (ANOVA, post hoc Duncan).

*Note:* <sup>\*</sup>  $p < 0,05$  — relative to the positive control group with similar administration of the test substance (Student's  $t$ -test); <sup>#</sup>  $p < 0,05$  — relative to group 1 negative control (ANOVA, post hoc Duncan).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе расстройств, вызванных злоупотреблением алкоголя. Например, показано, что метаболизм этанола в первичных нейронах человека алкогольдегидрогеназой или цитохромом P450-2E1 сопровождается генерацией активных форм кислорода [10]. Выявлено нарушение митохондриального тканевого дыхания после острого и хронического воздействия этанола, приводящее к снижению продукции аденозинтрифосфата и усиленному образованию активных форм кислорода [11]. Дисбаланс между выработкой свободных радикалов и антиоксидантными системами клетки, такими как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, запускает перекисное окисление липидов (ПОЛ), инактивацию белков и повреждение ДНК, приводящее к митохондриальной дисфункции, гибели клеток и развитию воспалительной реакции. Мозг особенно уязвим к воздействию алкоголя, поскольку он быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и изменяет нейротрансмиссию. Все вышеизложенное приводит к изменению передачи сигналов нейронов и ингибированию нейрогенеза [12, 13].

В развитии алкогольной зависимости особенно важным является мезолимбический путь дофамина, который проецируется от вентральной покрышки в среднем мозге к прилежащему ядру в переднем мозге [14]. В рамках настоящего исследования оценивалась эффективность оригинального российского лекарственного препарата ЭМГПС при развитии алкогольной абстиненции.

В ходе исследования было установлено, что внутривенное, внутримышечное и внутривентрикулярное введение ЭМГПС оказывает выраженное терапевтическое воздействие, которое проявлялось в снижении объема потребления алкоголя, улучшении горизонтальной и вертикальной активности в тесте «открытое поле», а также координации движений, уменьшении выраженности абстинентного синдрома, выявленного в тесте на способность к гнездованию.

В многочисленных исследованиях было показано, что ЭМГПС обладает способностью связывать свободные радикалы (супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал), повышает активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза), подавляет развитие глутаматной эксайтотоксичности, усиливает экспрессию транскрипционных факторов Nrf2 и HIF1 $\alpha$  [15]. Таким образом, благодаря прямой и непрямой антиоксидантной активности ЭМГПС может предотвращать повреждение биомолекул, вызванное активацией ПОЛ, при алкогольной интоксикации.

Сукцинат, входящий в состав ЭМГПС, поддерживает работу II комплекса дыхательной цепи [15], и, таким образом, может улучшать энергопродукцию в нейронах при алкогольной интоксикации. Недавно было

показано, что сукцинат активирует специфические сукцинатные рецепторы, что также вносит вклад в реализацию нейропротекторной активности тестируемого вещества [16].

ЭМГПС оказывает мембраностабилизирующее действие, модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности, ГАМК-бензодиазепиновый [17], что может опосредовать его терапевтическое действие при развитии алкогольной зависимости [18].

## ВЫВОД

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что ЭМГПС (Мексидол®) при внутривенном (50 и 100 мг/кг), внутримышечном (50 и 100 мг/кг) и внутривентрикулярном (100 и 150 мг/кг) введении 2 раза в день в течение 7 дней при проявлениях алкогольной абстиненции на модели алкогольной зависимости у мышей ICR обладает выраженной фармакологической активностью, которая проявляется в снижении объема потребления алкоголя, улучшении горизонтальной и вертикальной активности, а также координации движений, уменьшении выраженности абстинентного синдрома, что позволяет достоверно уменьшить или полностью устранить отслеживаемые симптомы, вызванные алкогольным абстинентным синдромом.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Е.Н. Якушева — разработка общей концепции, написание статьи; А.В. Щулькин — анализ полученных результатов; Ю.В. Абаленихина — статистическая обработка результатов.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each author: E.N. Yakusheva — development of a general concept, writing an article; A.V. Shchulkin — analysis of the results; Yu.V. Abalenikhina — statistical processing of the results.

**Competing interests.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glantz M.D., Bharat C., Degenhardt L., et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys // *Addict Behav.* 2020. Vol. 102. ID 106128. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106128
2. Brière F.N., Rohde P., Seeley J.R., et al. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood // *Compr Psychiatry.* 2014. Vol. 55, N. 3. P. 526–533. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.10.007.
3. Farren C.K., Hill K.P., Weiss R.D. Bipolar disorder and alcohol use disorder: A Review // *Curr Psychiatry Rep.* 2012. Vol. 6, N. 14. P. 659–666. doi: 10.1007/s11920-012-0320-9
4. Schneier F.R., Foose T.E., Hasin D.S., et al. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *Psychol Med.* 2010. Vol. 40, N. 6. P. 977–988. doi: 10.1017/S0033291709991231
5. Prior K., Mills K., Ross J., Teesson M. Substance use disorders comorbid with mood and anxiety disorders in the Australian general population // *Drug Alcohol Rev.* 2017. Vol. 36, N. 3. P. 317–324. doi: 10.1111/dar.12419
6. Beraha E.M., Salemink E., Goudriaan A.E., et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26, N. 12. P. 1950–1959. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006
7. Pereira R.B., Andrade P.B., Valentão P. A comprehensive view of the neurotoxicity mechanisms of cocaine and ethanol // *Neurotox Res.* 2015. Vol. 28, N. 3. P. 253–267. doi: 10.1007/s12640-015-9536-x
8. Vranjkovic O., Winkler G., Winder D.G. Ketamine administration during a critical period after forced ethanol abstinence inhibits the development of time-dependent affective disturbances // *Neuropsychopharmacology.* 2018. Vol. 43, N. 9. P. 1915–1923. doi: 10.1038/s41386-018-0102-0
9. Holleran K.M., Wilson H.H., Fetterly T.L., et al. Ketamine and MAG lipase inhibitor-dependent reversal of evolving depressive-like behavior during forced abstinence from alcohol drinking // *Neuropsychopharmacology.* 2016. Vol. 41, N. 8. P. 2062–2071. doi: 10.1038/npp.2016.3
10. Haorah J., Ramirez S.H., Floreani N., et al. Mechanism of alcohol-induced oxidative stress and neuronal injury // *Free Radic Biol Med.* 2008. Vol. 45, N. 11. P. 1542–1550. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.030
11. Bailey S.M., Cunningham C.C. Acute and chronic ethanol increases reactive oxygen species generation and decreases viability in fresh, isolated rat hepatocytes // *Hepatology.* 1998. Vol. 28, N. 5. P. 1318–1326. doi: 10.1002/hep.510280521
12. Tsermpini E.E., Plemenitaš I.A., Dolžan V. Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol use disorder: a systematic review // *Antioxidants (Basel).* 2022. Vol. 11, N. 7. ID 1374. doi: 10.3390/antiox11071374
13. Hernández J.A., López-Sánchez R.C., Rendón-Ramírez A. Lipids and oxidative stress associated with ethanol-induced neurological damage // *Oxid Med Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. ID 1543809. doi: 10.1155/2016/1543809
14. Sun M., Wu C., Liu L., et al. Interplay between the renin angiotensin system and oxidative stress contributes to alcohol addiction by stimulating dopamine accumulation in the mesolimbic pathway // *Biochem Pharmacol.* 2023. Vol. 212. ID 115578. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115578
15. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 118, № 12-2. С. 87–93. EDN: PPTGEP doi: 10.17116/jnevro201811812287
16. Sanchez M., Hamel D., Bajon E., et al. The succinate receptor SUCNR1 resides at the endoplasmic reticulum and relocates to the plasma membrane in hypoxic conditions // *Cells.* 2022. Vol. 11, N. 14. ID 2185. doi: 10.3390/cells11142185
17. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2001. Т. 1, № 1. С. 2–12.
18. Востриков В.В. Применение Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2023. Т. 14, № 3. С. 193–201. EDN: FNEBZH doi: 10.17816/phbn567969

## REFERENCES

1. Glantz MD, Bharat C, Degenhardt L, et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys. *Addict Behav.* 2020;102:106128. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106128
2. Brière FN, Rohde P, Seeley JR, et al. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Compr Psychiatry.* 2014;55(3):526–533. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.10.007.
3. Farren CK, Hill KP, Weiss RD. Bipolar disorder and alcohol use disorder: A Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;6(14):659–666. doi: 10.1007/s11920-012-0320-9
4. Schneier FR, Foose TE, Hasin DS, et al. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2010;40(6):977–988. doi: 10.1017/S0033291709991231
5. Prior K, Mills K, Ross J, Teesson M. Substance use disorders comorbid with mood and anxiety disorders in the Australian general population. *Drug Alcohol Rev.* 2017;36(3):317–324. doi: 10.1111/dar.12419
6. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(12):1950–1959. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006
7. Pereira RB, Andrade PB, Valentão P. A comprehensive view of the neurotoxicity mechanisms of cocaine and ethanol. *Neurotox Res.* 2015;28(3):253–267. doi: 10.1007/s12640-015-9536-x
8. Vranjkovic O, Winkler G, Winder DG. Ketamine administration during a critical period after forced ethanol abstinence inhibits the development of time-dependent affective disturbances. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(9):1915–1923. doi: 10.1038/s41386-018-0102-0
9. Holleran KM, Wilson HH, Fetterly TL, et al. Ketamine and MAG lipase inhibitor-dependent reversal of evolving depressive-like

behavior during forced abstinence from alcohol drinking. *Neuro-psychopharmacology*. 2016;41(8):2062–2071. doi: 10.1038/npp.2016.3

**10.** Haorah J, Ramirez SH, Floreani N, et al. Mechanism of alcohol-induced oxidative stress and neuronal injury. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(11):1542–1550. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.030

**11.** Bailey SM, Cunningham CC. Acute and chronic ethanol increases reactive oxygen species generation and decreases viability in fresh, isolated rat hepatocytes. *Hepatology*. 1998;28(5):1318–1326. doi: 10.1002/hep.510280521

**12.** Tsermpini EE, Plemenitaš IA, Dolžan V. Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol use disorder: a systematic review. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1374. doi: 10.3390/antiox11071374

**13.** Hernández JA, López-Sánchez RC, Rendón-Ramírez A. Lipids and oxidative stress associated with ethanol-induced neurological damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1543809. doi: 10.1155/2016/1543809

**14.** Sun M, Wu C, Liu L, et al. Interplay between the renin angiotensin system and oxidative stress contributes to alcohol

addiction by stimulating dopamine accumulation in the mesolimbic pathway. *Biochem Pharmacol*. 2023;212:115578. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115578

**15.** Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2018;118(12-2):87–93. EDN: PPTGEP doi: 10.17116/jnevro201811812287

**16.** Sanchez M, Hamel D, Bajon E, et al. The succinate receptor SUCNR1 resides at the endoplasmic reticulum and relocates to the plasma membrane in hypoxic conditions. *Cells*. 2022;11(14):2185. doi: 10.3390/cells11142185

**17.** Voronina TA. Antioxidant mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2001;1(1):2–12. (In Russ.)

**18.** Vostrikov VV. The use of cytoflavin in the post-withdrawal period in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):193–201. EDN: FNEBZH doi: 10.17816/phbn567969

## ОБ АВТОРАХ

**\*Елена Николаевна Якушева**, д-р мед. наук, профессор; Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; адрес: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9, Россия; ORCID: 0000-0001-6887-4888; eLibrary SPIN: 2865-3080; e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

**Алексей Владимирович Шулькин**, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-1688-0017; eLibrary SPIN: 2754-1702; e-mail: alekseyskulkin@rambler.ru

**Юлия Владимировна Абаленихина**, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-0427-0967; eLibrary SPIN: 4496-9027; e-mail: abalenihiina88@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Elena N. Yakusheva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; Ryazan State Medical University; address: 9, Vysokovoltnaya str. , Ryazan, 390026, Russia; ORCID: 0000-0001-6887-4888; eLibrary SPIN: 2865-3080; e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

**Aleksey V. Shchulkin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-1688-0017; eLibrary SPIN: 2754-1702; e-mail: alekseyskulkin@rambler.ru

**Yuliya V. Abaleniikhina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-0427-0967; eLibrary SPIN: 4496-9027; e-mail: abalenihiina88@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author