

УДК 613.81-099-036.12-085:547.466:611.127]-092.9  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-73-80>

## Морфологические изменения миокарда крыс после хронической алкогольной интоксикации на фоне лечения новыми производными ГАМК и глутаминовой кислоты

Нестерова А.А.<sup>1</sup>, Прокофьев И.И.<sup>1</sup>, Перфилова В.Н.<sup>1</sup>, Евсюков О.Ю.<sup>2</sup>, Кустова М.В.<sup>1</sup>, Тюренков И.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет (ВолгГМУ)  
Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – изучение патоморфологических изменений миокарда крыс после хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) на фоне лечения новыми производными глутаминовой кислоты – глүфиметом (соединение РГПУ-238), гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – соединением РГПУ-260.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на самках крыс линии Wistar, в возрасте 10 мес, разделенных на группы: 1 – интактные самки; 2 – контрольная группа, животные после ХАИ, которая моделировалась заменой питьевой воды на 10%-й раствор этанола в течение 24 нед; 3 и 4 – экспериментальные группы, в которых самкам вводили, соответственно, глүфимет в дозе 28,7 мг/кг и РГПУ-260 в дозе 25 мг/кг внутривентрикулярно, однократно в течение 14 сут после прекращения алкоголизации. Животные группы 5 получали препарат сравнения милдронат в дозе 50 мг/кг в аналогичном с исследуемыми соединениями режиме. Оценивали изменение микроструктурных и морфометрических параметров миокарда левого желудочка с использованием световой микроскопии.

**Результаты.** У животных после ХАИ выявлены уменьшение объемной доли кардиомиоцитов с увеличением таковой интерстиция и сосудов, а также деструктивные изменения кардиомиоцитов в виде их волнообразной деформации, потери поперечной исчерченности, очагов плазмолиза и фрагментации мышечных волокон. У крыс с терапией глүфиметом после ХАИ структурные изменения мышечных клеток были минимальны, сопровождалась незначительным отеком, сосуды менее полнокровны с единичными стазами и сладжами, объемная доля кардиомиоцитов была на 9,7% выше, а интерстиция и сосудов – на 66,0 и 70,0% соответственно ниже. У животных, получавших соединение РГПУ-260 после алкоголизации, отсутствовали выраженные дегенеративные изменения кардиомиоцитов и нарушения микроциркуляции в миокарде аналогично самкам, которым вводили глүфимет. Милдронат оказывал менее выраженное кардиопротекторное действие.

**Заключение.** Введение животным с моделированной хронической алкогольной интоксикацией новых производных ГАМК и глутаминовой кислоты вызвало улучшение микроструктурных и морфометрических характеристик миокарда по сравнению с контрольными крысами, что свидетельствует о выраженных кардиопротекторных эффектах изучаемых производных нейрoактивных аминокислот.

**Ключевые слова:** хроническая алкогольная интоксикация, кардиопротекторное действие, производные ГАМК и глутаминовой кислоты

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

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

✉ Прокофьев Игорь Игоревич, igor.prokofiev@mail.ru

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2034-2017 от 15.09.2017).

Для цитирования: Нестерова А.А., Прокофьев И.И., Перфилова В.Н., Евсюков О.Ю., Кустова М.В., Тюренков И.Н. Морфологические изменения миокарда крыс после хронической алкогольной интоксикации на фоне лечения новыми производными ГАМК и глутаминовой кислоты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):73–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-73-80>.

## Morphological changes in the myocardium of rats with chronic alcohol intoxication after treatment with new GABA- and glutamic acid derivatives

Nesterova A.A.<sup>1</sup>, Prokofiev I.I.<sup>1</sup>, Perfilova V.N.<sup>1</sup>, Evsyukov O.Yu.<sup>2</sup>, Kustova M.V.<sup>1</sup>, Tyurenkov I.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University (VolgSMU)

1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University

1, Ostrovityanov Str., Moscow, 117997, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study pathohistological changes in the myocardium of rats with chronic alcohol intoxication (CAI) after treatment with a new glutamic acid derivative glufimet (compound RSPU-238) and a new gamma-aminobutyric acid (GABA) derivative (compound RSPU-260).

**Materials and methods.** Experiments were performed on female Wistar rats aged 10 months. The rats were divided into the following groups: group 1 – intact females; group 2 – a control group which included animals after CAI simulated by replacing drinking water with 10% ethanol solution for 24 weeks; groups 3 and 4 – experimental groups, in which females were intraperitoneally administered with glufimet at a dose of 28.7 mg / kg and RSPU-260 at a dose of 25 mg / kg once a day for 14 days after cessation of alcohol solution consumption; group 5 – a group of animals receiving a reference listed drug mildronate at a dose of 50 mg / kg according to a regimen similar to that of the studied compounds. Changes in microstructural and morphometric parameters of the left ventricular myocardium were assessed using light microscopy.

**Results.** In animals after CAI, the cardiomyocyte volume fraction decreased, while the interstitial and vascular volume fractions increased. Degeneration of cardiomyocytes, such as their wave-like deformation, loss of transverse striation, foci of plasmolysis, and fragmentation of muscle fibers were revealed. In rats treated with glufimet, the structural changes in cardiomyocytes were minimal. Lower vascular plethora was observed; blood vessels were characterized by single stasis and sludge. The cardiomyocyte volume fraction was 9.7% greater than in control animals, while the interstitial and vascular volume fractions were 66.0 and 70.0% smaller, respectively. The animals treated with the RSPU-260 compound had no significant degenerative changes in cardiomyocytes and small vessels similar to the experimental animals injected with glufimet. Mildronate had a less pronounced cardioprotective effect.

**Conclusion.** Administration of new GABA and glutamic acid derivatives to animals with simulated chronic alcohol intoxication leads to improvement of the microstructure in cardiomyocytes compared with control rats. This indicates pronounced cardioprotective effects of the studied neuroactive amino acid derivatives.

**Keywords:** chronic alcohol intoxication, cardioprotective effect, GABA and glutamic acid derivatives

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the Volgograd Regional Research Ethics Review Committee (Protocol No. 2034-2017 of 15.09.2017).

**For citation:** Nesterova A.A., Prokofiev I.I., Perfilova V.N., Evsyukov O.Yu., Kustova M.V., Tyurenkov I.N. Morphological changes in the myocardium of rats with chronic alcohol intoxication after treatment with new GABA- and glutamic acid derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):73–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-73-80>.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, связанные с употреблением алкоголя, остаются одними из самых изучаемых современной медицинской наукой в связи с высокой социальной значимостью. По данным Всемирной организации здравоохранения, употребление алкогольсодержащей продукции является ведущим фактором риска преждевременной смертности и инвалидности среди людей среднего и молодого возраста [1]. В последнее время регистрируется увеличение употребления этилового алкоголя, что связано с особенностями организации жизни общества в условиях пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [2].

Последствия употребления алкоголя ассоциированы с многочисленными сердечно-сосудистыми, психоневрологическими, онкологическими заболеваниями, нарушениями работы печени, почек, эндокринных органов [3]. Как показывают многочисленные исследования, наиболее выраженное повреждающее действие этанол оказывает на сердце. Алкогольная кардиомиопатия является наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) организма и составляет треть всех случаев неишемической кардиомиопатии [4].

Этанол оказывает негативное воздействие на кардиомиоциты (КМЦ), повреждая их мембрану, рецепторы, митохондрии, рибосомы, сарколемму, ДНК и элементы цитоскелета. Это связано с небольшими размерами молекулы этилового спирта, ее высокой реакционной способностью и большим объемом распределения в организме, что вызывает множество патофизиологических эффектов: изменение состава и проницаемости плазматической мембраны, активацию перекисного окисления липидов и стимуляцию апоптоза, нарушение сигнальных механизмов и активности ионных каналов [5]. Этанол влияет на элементы цитоскелета миоцитов, связь коннексонов, десмосомальные контакты, вызывая таким образом структурную нестабильность клеток [6].

Вследствие описанных выше событий происходит набухание и деструкция митохондрий кардио-

миоцитов и развитие энергетического дефицита в клетках сердца. Сопровождающее эти процессы изменение липидного обмена способствует развитию жировой дистрофии миокарда. Нарушения ионного обмена обуславливают фрагментацию миофибрилл. Гипоксия, энергодифицит, электролитный дисбаланс, оксидативный стресс приводят к выраженной атрофии и гибели мышечных клеток, замещению их соединительной тканью [7]. Уменьшение объема сократительных кардиомиоцитов и изменение их миофибриллярной структуры, нарушение связи «возбуждение – сокращение», синтеза сократительных белков вызывают снижение силы сокращения сердца и развитие сердечной недостаточности.

Важно отметить, что в настоящее время принципы лечения алкогольного повреждения миокарда в основном включают метаболическую терапию (милдронат, мексидол и др.), что направлено на лечение уже развившейся сердечной недостаточности. Однако до сих пор отсутствует патогенетическая коррекция морфофункциональных нарушений миокарда. В связи с этим важной остается задача поиска лекарственных средств, оказывающих кардиопротекторное действие в условиях хронической алкогольной интоксикации.

Среди таких средств могут рассматриваться новые производные нейрорактивных аминокислот – глутаминовой и гамма-аминомасляной (ГАМК). В ранее проведенных исследованиях было выявлено, что производное глутаминовой кислоты – глумфимет (диметилловый эфир гидрохлорида 3-фенилглутаминовой кислоты, соединение с шифром РГПУ-238, рис. 1, *a*) и производное ГАМК – соединение РГПУ-260 (двухкомпонентная композиция гидрохлорида метил-4-амино-3-фенилбутаноата (мефебут) и L-аргинина гидрохлорида в соотношении 1 : 1, рис. 1, *b*) оказывают выраженное кардиопротекторное действие в условиях хронической алкогольной интоксикации, что выражалось в повышении инотропных резервов сердца, улучшении эндотелий-зависимой вазодилатации, снижении интенсивности процессов перекисного окисления липидов, мембраностабилизирующем и антигипоксическом действии [8, 9].

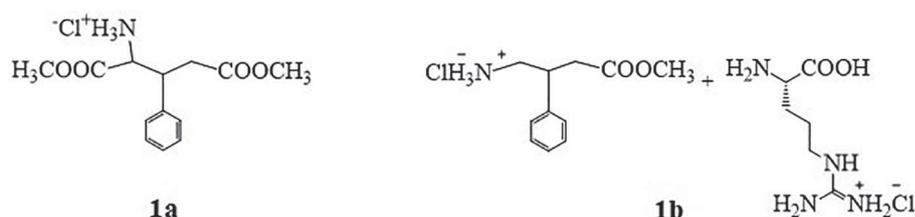


Рис. 1. Структурные формулы: *a* – глумфимета, *b* – соединения РГПУ-260

В связи с этим представлялось необходимым проведение оценки патоморфологических изменений миокарда крыс после хронической алкогольной интоксикации на фоне лечения глүфиметом и соединением РГПУ-260.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были проведены на белых самках крыс линии Wistar, массой 280–320 г, в возрасте 10 мес, полученных из питомника «Столбовая» (Московская обл.). Животных содержали в условиях вивария со свободным доступом к воде и пище, с 12-часовым световым днем согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986) и директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали на протяжении 24 нед путем замены питьевой воды на 10%-й по объему раствор этанола (ЗАО «РФК», Россия), подслащенный сахарозой (50 г/л) [10].

Все крысы были разделены на группы по 7 животных в каждой: 1 – интактные самки, не подвергавшиеся ХАИ; 2 – контрольная группа, в которой алкоголизированные животные получали после отмены алкоголя физиологический раствор (0,1 мл на 100 г веса); 3 и 4 – экспериментальные группы, в которых самкам после ХАИ вводили глүфимет в дозе 28,7 мг/кг и РГПУ-260 в дозе 25 мг/кг соответственно; 5 – группа животных, получавших препарат сравнения милдронат в дозе 50 мг/кг. Глүфимет и соединение РГПУ-260 были синтезированы на кафедре органической химии РГПУ им. А.И. Герцена, г. Санкт-Петербург; милдронат (действующее вещество – мельдоний) использовали в виде готового раствора для инъекций 100 мг/мл (Grindex, Латвия). Физиологический раствор, исследуемые соединения и препарат сравнения вводили внутривентрально, один раз в день, в течение 14 сут, начиная со следующего дня после прекращения ХАИ.

У наркотизированных животных (хлоралгидрат, 400 мг/кг) проводили забор сердца, вырезали блоки миокарда левого желудочка размером 0,5 × 0,8 см с последующей фиксацией в течение 24 ч в 10%-м забуференном нейтральном формалине. После промывки в проточной воде в течение 6 ч биоматериал проводили через серию спиртов возрастающей

концентрации с последующей обработкой в ксилоле и заключением в гистомикс (BioVitrum, Россия). Микротомирование блоков осуществляли ротационным микротомом (ThermoFisher HM340E, США), после чего срезы толщиной 5,0 мкм монтировали на предметные стекла (Thermo scientific, Polysine slides, США). После депарафинизации и проводки через серию спиртов нисходящей концентрации микропрепараты миокарда окрашивали гематоксилином (НПФ «Абрис+», Россия) и 0,5%-м водно-спиртовым раствором эозина (ООО «Labiko», Россия). Покрытие окрашенных срезов осуществляли покровными стеклами с использованием монтирующей среды «Витрогель» (ООО «ЭргоПродакшн», Россия) [11].

Для морфометрического исследования были использованы оцифрованные микрофотограммы миокарда крыс, обработанные с помощью программного обеспечения MCview (ЛОМО-microsystems, Россия). С целью количественной оценки изменений в срезах определяли объемные доли кардиомиоцитов, сосудов и интерстиция, толщину кардиомиоцитов и площадь их ядер в продольном сечении, а также площадь поперечного сечения кардиомиоцитов на уровне расположения их ядер. Для соблюдения репрезентативности морфометрические измерения проводили в 10 произвольно выбранных полях зрения каждого среза. Качественный анализ микроструктурных изменений включал оценку следующих патогистологических признаков: наличие очагового, мелкоочагового, периваскулярного склероза, атрофии (гипертрофии) отдельных мышечных волокон или их групп, волнообразной деформации кардиомиоцитов, очагов их глыбчатого распада, интерстициальных скоплений лимфоидных и лимфогистиоцитарных инфильтратов, микрогеморрагий, стазов и сладжей в артериолах и венах, неравномерность окраски кардиомиоцитов и их ядер. Патогистологические изменения оценивали полуколичественным методом по системе баллов от 1 до 4 [12].

Статистическую обработку проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики пакета программ Statistica 12,5. Данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. При парном сравнении применяли *t*-критерий Стьюдента, критерий Ньюмена – Кейлса – при множественном сравнении параметров. Количественные характеристики исследуемых признаков представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Достоверными считали различия при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопическом исследовании миокарда левого желудочка интактных крыс не было выявлено значительных патологических изменений: поперечная исчерченность саркоплазмы мышечных волокон хорошо выражена, ядра со слабым полиморфизмом, располагаются в центральной части кардиомиоцитов, окруженных тонкой прослойкой рыхлой волокнистой соединительной ткани и единичными эритростазами (рис. 2, *a*).

Хроническая алкогольная интоксикация приводила к значительным дегенеративным изменениям миокарда. Наблюдался периваскулярный и межмышечный отек с умеренной гипертрофией и волнообразной деформацией кардиомиоцитов, потерей их поперечной исчерченности, очагами плазмоллиза и фрагментаций мышечных волокон. Ядра с диффузной гиперхромией, округлой и овальной формы, которые расположены как в центральных, так и периферических отделах цитоплазмы кардиомиоцитов (рис. 2, *b*). Нарушение микроциркуляции выражалось в виде полнокровия сосудов, стазов и сладжей эритроцитов, петехиальных кровоизлияний. В мышечной ткани определялась выраженная лейкоцитарная инфильтрация. При морфометрическом анализе выявлено увеличение площади поперечного сечения кардиомиоцитов по сравнению с интактными крысами на 9,2% ( $p < 0,05$ ), а также достоверное уменьшение объемной доли кардиомиоцитов наряду с увеличением таковой интерстиция (на 98,0%,  $p < 0,05$ ) и сосудов (на 11,1%) у самок с ХАИ по сравнению со здоровыми животными (таблица).

У животных после хронической алкогольной интоксикации, получавших производное глутаминовой кислоты – глүфимет, патоморфологические изменения миокарда были менее выражены по сравнению с контрольной группой крыс (рис. 2, *c*). Поперечная исчерченность мышечных волокон сохранена, регистрируется отсутствие отека и волнообразной деформации кардиомиоцитов, разделенных тонкой прослойкой рыхлой волокнистой соединительной

ткани, сосуды менее полнокровны, фиксируются незначительные явления стаза и сладжа эритроцитов в микроциркуляторном русле. Средняя площадь поперечного сечения кардиомиоцитов левого желудочка животных данной группы близка к аналогичному показателю интактных крыс и на 9,5% меньше по сравнению с самками контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (см. табл.). Также стоит отметить, что лечение глүфиметом после ХАИ приводило к увеличению объемной доли кардиомиоцитов на 9,7% ( $p < 0,05$ ) и снижению объемных долей интерстиция и сосудов на 66,0 и 70,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, средняя площадь ядер кардиомиоцитов была достоверно выше на 26,2% ( $p < 0,05$ ) относительно таковой самок после ХАИ.

Новое производное ГАМК – соединение РГПУ-260, оказывало выраженные кардиопротекторные эффекты. В миокарде крыс после лечения РГПУ-260 отсутствовали дегенеративные изменения кардиомиоцитов и нарушение микроциркуляции. Наблюдалась незначительная петехиальная кровоизлияния и эритростаз (рис. 2, *d*). Объемная доля интерстиция была на 42,3% ( $p < 0,05$ ) меньше и достоверно увеличена объемная доля кардиомиоцитов по сравнению с контрольной группой.

У животных, получавших препарат сравнения милдронат после 24-недельной алкоголизации, патоморфологические изменения были более выражены, чем в группах, которым вводили изучаемые производные нейроактивных аминокислот (рис. 2, *e*). При микроскопическом исследовании миокарда наблюдалась атрофия мышечных волокон, что подтверждается данными морфометрического анализа – средняя площадь поперечного сечения кардиомиоцитов меньше на 17,8% по сравнению с крысами после ХАИ и на 10,2% ниже, чем у интактных самок. В сосудах микроциркуляторного русла определялись явления стаза и сладжа эритроцитов, периваскулярно – незначительное количество петехиальных кровоизлияний. Однако удельный объем кардиомиоцитов был достоверно выше, а интерстиция – ниже относительно таковых животных контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу).

Таблица

Изменение морфометрических параметров миокарда левого желудочка крыс после ХАИ на фоне лечения новыми производными ГАМК и глутамата,  $M \pm SD$ 

Группа животных	Площадь поперечного сечения КМЦ, мкм <sup>2</sup>	Площадь ядер КМЦ, мкм <sup>2</sup>	Толщина КМЦ, мкм	Объемная доля КМЦ, %	Объемная доля сосудов, %	Объемная доля интерстиция, %
Интактная группа	241,4 ± 11,2	32,1 ± 2,7	12,8 ± 1,6	92,4 ± 1,4	2,7 ± 1,1	4,9 ± 0,8
ХАИ + физ. раствор	263,6 ± 14,3 *	33,6 ± 1,6	12,5 ± 1,3	87,3 ± 1,2 *	3,0 ± 0,9	9,7 ± 1,1 *
ХАИ + глүфимет	238,5 ± 9,2 #	42,4 ± 4,6 #	12,7 ± 0,9	95,8 ± 0,9 #	0,9 ± 0,5 #	3,3 ± 0,7 #
ХАИ + РГПУ-260	245,3 ± 13,3 #	30,7 ± 5,0	11,6 ± 0,7	92,2 ± 1,4 #	2,2 ± 0,9	5,6 ± 1,1 #
ХАИ + милдронат	216,7 ± 13,6 #	28,7 ± 2,3 #	11,1 ± 1,2 #	92,5 ± 2,7 #	2,4 ± 0,6	5,1 ± 1,1 #

\*  $p < 0,05$  относительно животных интактной группы (*t*-критерий Стьюдента);

#  $p < 0,05$  относительно крыс контрольной группы после ХАИ, получавших физиологический раствор (критерий Ньюмена – Кейлса).

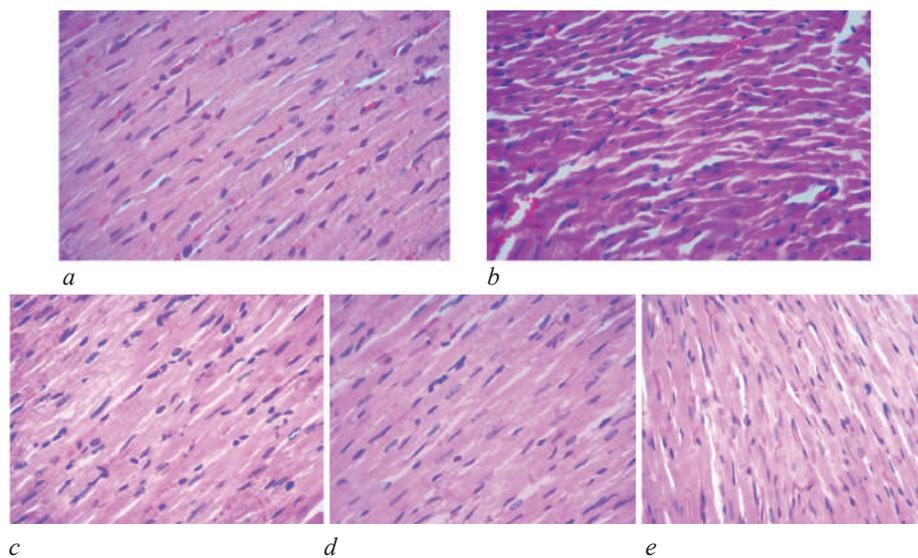


Рис. 2. Микроскопическая картина миокарда левого желудочка: *a* – intactных крыс, *b* – животных контрольной группы после ХАИ, *c* – на фоне лечения глуфиметом, *d* – соединением РГПУ-260, *e* – препаратом сравнения милдронатом; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

## ОБСУЖДЕНИЕ

Замена питьевой воды на 10%-й раствор этанола на протяжении 24 нед приводит к выраженным патоморфологическим изменениям миокарда левого желудочка крыс. Морфометрически выявлено уменьшение объемной доли кардиомиоцитов, свидетельствующее о снижении числа активно функционирующих мышечных клеток с увеличением объемной доли интерстиция за счет пролиферации фибробластов и скопления отечной жидкости периваскулярно и в межмышечных пространствах. Кроме того, были выявлены деструктивные изменения самих мышечных клеток: в контрольной группе животных с хронической алкогольной интоксикацией наблюдались изменения кардиомиоцитов в виде их волнообразной деформации, потери поперечной исчерченности, очагов плазмоллиза и фрагментации мышечных волокон. Этанол реализует свои повреждающие эффекты как путем прямого воздействия на различные клеточные структуры, так и через продукцию активных форм кислорода, нарушение липидного обмена и внутриклеточного гомеостаза кальция [13].

Этиловый спирт оказывает значительное влияние на биофизическую структуру мембран кардиомиоцитов, увеличивая подвижность и проницаемость липидного бислоя. Подобные изменения приводят к нарушению структуры и функции белков, ассоциированных с мембраной, в результате чего нарушаются ее транспортная и сигнальная функции. Этанол легко диффундирует через биомембраны и негативно воздействует на все органеллы кардиомиоцитов, наи-

более воздействуя на митохондрии. Этиловый алкоголь снижает их мембранный потенциал, активность комплексов дыхательной цепи, а также повреждает мтДНК. Описанные изменения способствуют развитию гипоксии и дефициту АТФ в клетке. В подтверждение этому в представленном исследовании показана тенденция к увеличению объемной доли сосудов, которую можно объяснить усиленным ангиогенезом в условиях гипоксии, а также выявлено увеличение площади поперечного сечения кардиомиоцитов, свидетельствующее о компенсаторной гипертрофии миокарда. Кроме того, митохондриальная дисфункция приводит к усиленному образованию свободных радикалов, участвующих в процессе апоптоза кардиомиоцитов [14], вызывающих фрагментацию сократительных белков, дисфункцию саркоплазматического ретикулума [15, 16].

При хронической алкогольной интоксикации изменяется синтез структурных белков КМЦ, снижается сопряжение возбуждения и сокращения [17]. Хроническое употребление алкоголя усиливает экспрессию коллагена I и III типа в миокарде, приводя к фиброзу ткани сердца [18]. Кроме того, этанол индуцирует утечку  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума, а также снижает чувствительность миофиламентов к кальцию [19, 20]. Описанные процессы усугубляют гипоксию, индуцируют развитие жировой дистрофии миокарда, происходит фрагментация миофибрилл, миоцитоллиз, компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов, а также некроз и апоптоз с замещением соединительной тканью. В результате снижается сократительная функция миокарда, раз-

вивается сердечная недостаточность, приводящая к глубокой инвалидизации и летальным исходам.

Введение животным после хронической алкогольной интоксикации нового производного глутаминовой кислоты – глүфимета – ограничивало кардионегативные влияния этанола. У крыс, получавших после ХАИ глүфимет, дегенеративные изменения кардиомиоцитов были минимальны, сопровождалась незначительным отеком, сосуды были менее полнокровны с единичными стазами и сладжами. Средняя площадь поперечного сечения КМЦ достоверно ниже таковой у крыс с ХАИ контрольной группы и близка по значению к показателям у интактных самок. Выраженное кардиопротекторное действие глүфимета, вероятно, связано с наличием в его химической структуре фрагментов глүтамата и глүцина.

Глүтаминовая кислота обладает широким спектром метаболических эффектов. Данная аминокислота может улучшать толерантность миокарда к гипоксии вследствие интенсификации анаэробного гликолиза в цитозоле за счет регенерации НАД<sup>+</sup>, участия в малатно-аспартатном челноке и активации функционирования электрон-транспортной цепи в митохондриях. Кроме того, глүтамат, вероятно, способствует восстановлению окислительного метаболизма в кардиомиоцитах при гипоксии за счет восполнения промежуточных продуктов цикла Кребса, например  $\alpha$ -кетоглүтарата [21]. Известно, что глүцин участвует в реакциях детоксикации и снижает интенсивность процессов липопероксидации, входя в состав глүтамина – трипептида с выраженной антиоксидантной активностью, а также обладает цитопротекторным и противовоспалительным действием [22].

Новое производное ГАМК – соединение РГПУ-260 – не уступало по эффективности глүфимету. У животных, получавших данное вещество после 24-недельной алкоголизации, отсутствовали выраженные дегенеративные изменения кардиомиоцитов и нарушения микроциркуляции в миокарде. ГАМК, как и глүтаминовая кислота, обладает метаболическим действием, являясь предшественником янтарной кислоты (сукцината) – интермедиата цикла Кребса. Помимо этого, увеличение количества сукцината – субстрата второго комплекса цепи переноса электронов в митохондриях, стимулирует АТФ-синтазу и образование АТФ в клетке [23]. В дополнение к улучшению энергообеспечения в кардиомиоцитах, ГАМК ограничивает избыточные симпатические влияния на сердце, сохраняя функциональные резервы миокарда. Соединение РГПУ-260, являясь композицией, содержит в своем составе L-аргинин – субстрат для синтеза оксида азота – биоактивной молекулы, обладающей рядом кардио- и эндотелиопротекторных эффектов.

Милдронат оказывал менее выраженное кардиопротекторное действие. У крыс, получавших препарат сравнения, наблюдалась атрофия мышечных волокон и нарушения со стороны микроциркуляции. Милдронат является цитопротектором, регулирует энергетический обмен посредством снижения синтеза и биологической активности L-карнитина, стимулируя метаболизм глүкозы [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые производные ГАМК и глүтаминовой кислоты улучшали микроструктурные и морфометрические характеристики миокарда животных с моделированной хронической алкогольной интоксикацией, что свидетельствует о выраженных кардиопротекторных эффектах изучаемых производных нейрoактивных аминокислот. Полученные результаты могут служить основой для дальнейшего исследования и разработки новых лекарственных препаратов на основе изучаемых соединений для оптимизации фармакотерапии заболеваний сердца, ассоциированных с хронической алкогольной интоксикацией.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Online]. 2018. URL: [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)
2. Grossman E.R., Benjamin-Neelon S.E., Sonnenschein S. Alcohol consumption during the COVID-19 Pandemic: a cross-sectional survey of US adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(24):9189. DOI: 10.3390/ijerph17249189.
3. Iranpour A., Nakhaee N. A review of alcohol-related harms: a recent update. *Addict. Health*. 2019;11(2):129–137. DOI: 10.22122/ahj.v11i2.225.
4. Day E., Rudd J.H.F. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019;114(9):1670–1678. DOI: 10.1111/add.14703.
5. Fernández-Solà J. The Effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572. DOI: 10.3390/nu12020572.
6. Noritake K., Aki T., Funakoshi T., Unuma K., Uemura K. Direct exposure to ethanol disrupts junctional cell-cell contact and hippo-YAP signaling in HL-1 murine atrial cardiomyocytes. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136952. DOI: 10.1371/journal.pone.0136952.
7. Paukov V.S., Kirillov Yu.A., Erokhin Yu.A., Chernov I.A. Cardiac and vascular changes in the patho- and morphogenesis of alcohol use disorder. *Cardiovasc. Ther. Prevention*. 2020;19(5):2436. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2436.
8. Perfilova V.N., Kustova M.V., Popova T.A., Khusainova G.H., Prokofiev I.I., Nesterova K.I. et al. Cardioprotective effects of a new glutamic acid derivative in chronic alcohol intoxication. *Alcohol*. 2021;93:1–10. DOI: 10.1016/j.alcohol.2021.01.006.
9. Kustova M.V., Perfilova V.N., Prokofiev I.I., Tyurenkov I.N. Effect of RGPU-260, a novel GABA derivative, on functional reserves of rat heart after chronic alcohol intoxication. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(5):631–635. DOI: 10.1007/s10517-021-05121-7.

10. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Колик Л.Г., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Ионова Е.О. и др. Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии. *Молекулярная медицина*. 2015;3:40–47.
11. Mondal S.K. Manual of histological techniques; 2<sup>nd</sup> ed. Delhi: JP Brothers, 2019: 296.
12. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина, 1990:384.
13. Li S., Korkmaz S., Loganathan S., Weymann A., Radovits T., Barnucz E. et al. Acute ethanol exposure increases the susceptibility of the donor hearts to ischemia/reperfusion injury after transplantation in rats. *PLoS One*. 2012;7(11):e49237. DOI: 10.1371/journal.pone.0049237.
14. Rodriguez A., Chawla K., Umoh N.A., Cousins V.M., Ketegou A., Reddy M.G. et al. Alcohol and apoptosis: friends or foes? *Biomolecules*. 2015;5(4):3193–3203. DOI: 10.3390/biom5043193.
15. Steiner J.L., Lang C.H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2017;89:125–135. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.06.009.
16. Piano M.R. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res.* 2017;38(2):219–241.
17. Fernández-Solà J., Porta A.P. New treatment strategies for alcohol-induced heart damage. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(10):1651. DOI: 10.3390/ijms17101651.
18. McCalister A., Mouton A., Kay Mc., Gardner J. Excess alcohol consumption and cardiac fibrosis. *FASEB Journal*. 2015;29(S1). DOI: 10.1096/fasebj.29.1\_supplement.1b604.
19. Mustroph J., Wagemann O., Lebek S., Tarnowski D., Ackermann J., Drzymalski M. et al. SR Ca<sup>2+</sup>-leak and disordered excitation-contraction coupling as the basis for arrhythmogenic and negative inotropic effects of acute ethanol exposure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018;116:81–90. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.02.002.
20. Alleyne J., Dopico A.M. Alcohol use disorders and their harmful effects on the contractility of skeletal, cardiac and smooth muscles. *Adv. Drug Alcohol. Res.* 2021;1:10011. DOI: 10.3389/adar.2021.10011.
21. Jiang H., Holm J., Vidlund M., Vanky F., Friberg Ö., Yang Y. et al. The impact of glutamate infusion on postoperative NT-proBNP in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized study. *J. Transl. Med.* 2020;18:193. DOI: 10.1186/s12967-020-02351-7.
22. Pérez-Torres I., Zuniga-Munoz A.M., Guarner-Lans V. Beneficial effects of the amino acid glycine. *Mini Rev. Med. Chem.* 2017;17(1):15–32. DOI: 10.2174/1389557516666160609081602.
23. Cavalcanti-de-Albuquerque J.P., de-Souza-Ferreira E., de Carvalho D.P., Galina A. Coupling of GABA metabolism to mitochondrial glucose phosphorylation. *Neurochem Res.* 2022;47(2):470–480. DOI: 10.1007/s11064-021-03463-2.
24. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol. Res.* 2016;113:771–780. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.019.

## Вклад авторов

Нестерова А.А., Прокофьев И.И. – сбор, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи. Перфилова В.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных. Евсюков О.Ю. – анализ и интерпретация данных. Кустова М.В. – сбор, обработка и анализ данных. Тюренков И.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

## Информация об авторах

**Нестерова Алла Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, ВолГМУ, г. Волгоград, aanesterova2013@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7249-3906>

**Прокофьев Игорь Игоревич** – канд. мед. наук, доцент кафедры судебной медицины, ВолГМУ, г. Волгоград, igor.prokofiev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7939-8212>

**Перфилова Валентина Николаевна** – профессор, д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии и фармации, Институт НМФО, ВолГМУ, г. Волгоград, vnperfilova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>

**Евсюков Олег Юрьевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, evs-ol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4880-7367>

**Кустова Маргарита Валерьевна** – ассистент, кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, ВолГМУ, г. Волгоград, kustova13@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6287-4120>

**Тюренков Иван Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой фармакологии и фармации, Институт НМФО, ВолГМУ, г. Волгоград, fibfuv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

✉ Прокофьев Игорь Игоревич, igor.prokofiev@mail.ru

Поступила в редакцию 11.08.2022;  
одобрена после рецензирования 06.09.2022;  
принята к публикации 08.09.2022