

УДК 615.322; 612.821.44
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-210-214

Влияние сухого экстракта листьев омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации

© Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, С.Л. Аджихметова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Пятигорск, Россия)

Аннотация

Цель – изучить влияние сухого экстракта омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы. Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали у крыс-самок линии Wistar, путем курсового перорального введения этанола из расчета 3г/кг/день. Изучаемый экстракт и препарат сравнения – этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили *per os* в дозе 100 мг/кг. Вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов оценивали по изменению скорости мозгового кровотока при модификации синтеза эндогенного оксида азота. Концентрацию активных форм эндотелиальной и индуцибельной изоформ синтазы оксида азота определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Курсовое введение исследуемого экстракта и препарата сравнения приводило к повышению скорости церебрального кровотока по отношению к нелеченым животным на 48,1% ($p < 0,05$) и 40,2% ($p < 0,05$) соответственно. Также отмечено восстановление эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов головного мозга на фоне введения изучаемого экстракта омелы белой и референс-препарата. Анализ изменения NO-синтазной системы показал, что при применении исследуемого экстракта концентрация eNOS увеличилась на 76,3% ($p < 0,05$), а iNOS, напротив, уменьшилась на 22,1% ($p < 0,05$), что было сопоставимо с показателями группы животных, получавших референс-препарат.

Заключение. Применение сухого экстракта листьев омелы белой приводит к восстановлению эндотелий-зависимой вазодилатации церебральных сосудов у крыс с хронической алкогольной интоксикацией, вероятно, за счет улучшения eNOS-зависимых механизмов синтеза оксида азота.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, употребление алкоголя, омела белая, оксид азота.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Поздняков Д.И., Вихорь А.А., Аджихметова С.Л. Влияние сухого экстракта листьев омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):210-214. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-210-214

Соблюдение этических норм. Обращение с животными, а также условия содержания соответствовали принципам Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета о защите животных, используемых в научных целях. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармацевтического института (протокол №21 от 10.09.2022).

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории живых систем Пятигорского медико-фармацевтического института за помощь в работе с экспериментальными животными.

Сведения об авторах

Поздняков Д.И. – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. ORCID: 0000-0002-5595-8182

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Вихорь А.А. – студентка 4 курса лечебного факультета.

E-mail: nastyavihori@gmail.com

Аджихметова С.Л. – канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии.

ORCID: 0000-0001-6924-8563

E-mail: sima503@mail.ru

Автор для переписки

Поздняков Дмитрий Игоревич

Адрес: Пятигорский медико-фармацевтический институт, пр. Калинина, 11, г. Пятигорск, Россия, 357532.

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат; ЭО – экстракт омелы; АЦХ – ацетилхолин; L-NAME – нитро-L-аргинин метиловый эфир; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота.

Рукопись получена: 23.01.2023

Рецензия получена: 19.02.2023

Решение о публикации принято: 21.02.2023

The effect of dry extract of white mistletoe leaves on the change of vasodilation function of the cerebral vascular endothelium in rats with chronic alcohol intoxication

Dmitrii I. Pozdnyakov, Anastasiya A. Vihor', Similla L. Adzhiahmetova

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University (Pyatigorsk, Russia)

Abstract

Aim – to evaluate the effect of dry extract of mistletoe leaves on the change of vascular endothelium vasodilation function in rats under conditions of chronic alcohol intoxication.

Material and methods. The chronic alcohol intoxication was modeled in female Wistar rats by course of oral administration of ethanol at the rate of 3g/kg/day. The tested extract and the reference drug – ethylmethylhydroxypyridine succinate were administered *per os* at a dose of 100 mg/kg. The vasodilation function of the vascular endothelium was assessed by the change in the rate of cerebral blood flow during modification of the endogenous nitric oxide synthesis. The concentration

of active forms of endothelial and inducible nitric oxide synthase isoform was determined by enzyme immunoassay.

Results. The course of the tested extract and the reference drug resulted in an increase in the rate of cerebral blood flow in relation to untreated animals by 48.1% ($p < 0.05$) and 40.2% ($p < 0.05$), respectively. The restoration of endothelium-dependent vasodilation of cerebral vessels was also noted with the administration of the studied extract of white mistletoe and the reference drug. The analysis of changes in the NO-synthase system showed that, when using the tested extract, the concentration of eNOS increased by 76.3% ($p < 0.05$), and iNOS, on the contrary, decreased by

22.1% ($p < 0.05$), which was comparable with the indicators of the group of animals receiving the reference drug.

Conclusion. The use of mistletoe leaf dry extract leads to the restoration of endothelium-dependent vasodilation of cerebral vessels in rats with chronic alcohol intoxication, probably due to the improvement of eNOS-dependent mechanisms of nitric oxide synthesis.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, alcohol consumption, white mistletoe, nitric oxide.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pozdnyakov DI, Vihor' AA, Adzhiahmetova SL. **The effect of dry extract of white mistletoe leaves on the change of vasodilation function of the cerebral vascular endothelium in rats with chronic alcohol intoxication.** *Science & Innovations in Medicine.* 2023;8(3):210-214. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-3-210-214

Compliance with ethical standards. The treatment of animals, as well as the conditions of their living, were in accordance with the principles of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Committee on the protection of animals used

for scientific purposes. The study was approved by the local Ethics Committee of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (Protocol №21 of 10.09.2022).

Information about author

Dmitrii I. Pozdnyakov – PhD, Associate professor, Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology. ORCID: 0000-0002-5595-8182
E-mail: pozdnickow.dmitry@yandex.ru

Anastasiya A. Vihor' – a 4th year medical student. E-mail: nastyavihori@gmail.com
Similla L. Adjiahmetova – PhD, Associate professor of the Department of organic chemistry. ORCID: 0000-0001-6924-8563 E-mail: sima503@mail.ru

Corresponding Author

Dmitrii I. Pozdnyakov

Address: Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute, 11 Kalinina ave., Pyatigorsk, Russia, 357532.

E-mail: pozdnickow.dmitry@yandex.ru

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Living Systems of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute for their help in working with experimental animals.

Revision Received: 23.01.2023

Accepted: 19.02.2023

Received: 21.02.2023

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день злоупотребление алкоголем является одной из ведущих медико-социальных проблем. Согласно Глобальному докладу об алкоголе и здоровье, опубликованному ВОЗ в 2018 году, употребление алкоголя в пересчете на абсолютный этанол в возрасте 15 лет и старше увеличилось с 5,7 литра в 2000 году до 6,4 литра в 2016 году. Неучтенное потребление составляет 26% от общего потребления в мире. Самые высокие уровни потребления алкоголя на душу населения и частота расстройств, связанных с употреблением алкоголя, наблюдаются в странах Европейского региона ВОЗ, а самое низкое потребление алкоголя (2,9% населения) – в регионе Восточного Средиземноморья [1]. Токсические эффекты этанола опосредуются прежде всего его значительным объемом распределения и высокой липофильностью, что позволяет данному соединению взаимодействовать с различными молекулярными мишенями в органах, защищенных гистогематическими барьерами, такими как головной мозг [2]. Известно, что этанол вызывает существенный нейромедиаторный сдвиг, проявляющийся в виде расстройства ГАМК-эргической, глутамат-эргической систем, нарушения функциональной активности дофаминовых и опиоидных рецепторов, что провоцирует развитие привыкания, зависимости, когнитивного дефицита поведенческих изменений [3]. Следует отметить, что алкогольная интоксикация приводит не только к изменению функциональной активности головного мозга, но также способствует его выраженным структурным изменениям. При этом одним из первых повреждается эндотелий мозговых сосудов. Alves и соавт. (2019) показали, что этанол за счет комплексного повреждающего действия, включающего активацию окислительного стресса, повышение выделения цитотоксических белков и цитокинов, а также разобщение функции синтаз оксида азота, приводит к дезорганизации сосудистого эндотелия в системе церебральных сосудов [4].

Развивающаяся в данных условиях эндотелиальная дисфункция усугубляет повреждения головного мозга. Wardlaw и соавт. (2019) было установлено, что нарушение функциональной активности и структуры эндотелия сосудов головного мозга приводит к прогрессирующему повреждению гематоэнцефалического барьера, вазоконстрикции и ригидности сосудов, атрофии белого

вещества, ишемии, нейровоспалению, демиелинизации нервных волокон и вторичной нейродегенерации [5]. Таким образом, можно предположить, что в коррекции алкогольного повреждения головного мозга целесообразно применение средств, оказывающих защитное действие на эндотелий сосудов, – эндотелиопротекторов. Эндотелиопротекторы представлены различными лекарственными препаратами и перспективными молекулами-кандидатами. В то же время среди данной группы выделяются средства растительного происхождения, демонстрирующие наряду с высоким уровнем эффективности низкотоксичные свойства [6].

■ ЦЕЛЬ

Оценить влияние сухого экстракта омелы белой на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 40 крысах-самках линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Перед началом эксперимента крысы на протяжении двух недель содержались в карантинном помещении. Во время исследования животных размещали в полипропиленовых боксах типа Т-3 по 5 особей со свободным доступом к воде и корму. Крысы содержались в контролируемых условиях экспериментального вивария Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ при температуре окружающего воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и 12-часовом суточном цикле. Условия содержания и манипуляции, проводимые с животными, соответствовали положениям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета о защите животных, используемых в научных целях. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармацевтического института (протокол №21 от 10.09.2022).

Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали у крыс путем внутрижелудочного введения этанола в количестве 3 г/кг/день (в пересчете на абсолютный этанол) на протяжении 20 дней [7]. В ходе эксперимента формировались следующие экспериментальные группы: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль (животные с алкогольной интоксикацией, но без лечения);

ЭМГПС – группа крыс, получавшая препарат сравнения этилметилгидроксипиридина сукцинат (торговое название «Мексидол», ФАРМАСОФТ, Россия) в дозе 100 мг/кг, перорально; ЭО – группа животных, которым вводили изучаемый экстракт омелы белой в дозе 100 мг/кг, перорально [8]. Введение этанола и анализируемого экстракта или препарата сравнения осуществляли с 60-минутным интервалом. Экстракт омелы белой был получен на кафедре органической химии ПМФИ методом мацерации. В качестве исходного сырья использовали листья омелы белой, экстрагентом являлся спирт этиловый 50%. Экстракцию осуществляли по следующей схеме: один грамм (точная навеска) измельченного сырья помещали в круглодонную колбу объемом 100 мл, добавляли 30 мл этилового спирта, соединяли с обратным холодильником и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа. После охлаждения полученный экстракт фильтровали через фильтровальную бумагу в мерную колбу объемом 100 мл. Экстракцию повторяли дважды в условиях, описанных выше. Далее вытяжку упаривали в вакуум-выпарной установке до получения сухого экстракта [8].

Изучаемый экстракт и препарат сравнения вводили начиная с десятого дня после начала введения этанола на протяжении 10 дней [7]. На 21-й день исследования крыс анестезировали хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 350 мг/кг) и осуществляли оценку изменения вазодилатирующей функции эндотелия сосудов методом ультразвуковой доплерографии. Вазодилатирующую функцию сосудов головного мозга крыс определяли по изменению скорости мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии при модификации синтеза оксида азота путем последовательного внутривенного введения ацетилхолина (АЦХ, 0,01 мг/кг), L-аргинина (150 мг/кг) и нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME, 15 мг/кг). Эндотелий-независимую вазодилатацию оценивали по изменению реакции сосудов на внутривенное введение нитроглицерина (Биомед, Россия 0,005 мг/кг). АЦХ и L-NAME были получены от Sigma-Aldrich (Германия), L-аргинин предоставлен PanGeac (Испания). Скорость мозгового кровотока регистрировали на ультразвуковом доплерографе с датчиком рабочей частоты 25МГц. Обработку сигнала осуществляли в программном комплексе ММ-Д-К-Minimax Doppler v.2.1. («Минимакс Допплер», Санкт-Петербург, Россия) [9]. После определения вазодилатирующей функции эндотелия крыс декапитировали до выхода из наркоза и извлекали головной мозг, который гомогенизировали в холодном (4°C) фосфатно-солевом буфере. Полученный гомогенат центрифугировали в режиме 10 000 g 10 минут, супернатант удаляли. В супернатанте методом иммуноферментного анализа оценивали изменение концентрации активных изоформ эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) синтаз оксида азота. В работе использовали видоспецифичные наборы реактивов производства Cloud Clone. Результаты регистрировали на микропланшетном ИФА-ридере Infinite F50 (Тесап, Австрия).

Статистический анализ полученных результатов выполнен с применением программного пакета STATISTICA 6.0. Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения групп средних использовали ANOVA с

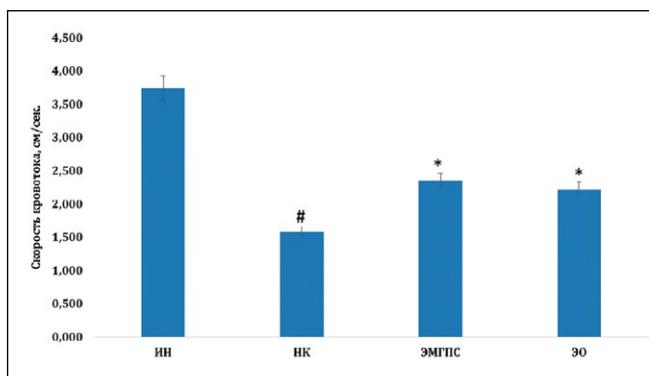
пост-тестом Ньюмена – Кейсла. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было установлено, что у НК группы животных наблюдалось снижение скорости мозгового кровотока (рисунок 1) по отношению к ИН группе крыс на 57,7% ($p < 0,05$). Применение референс-препарата и исследуемого экстракта способствовало повышению скорости локального церебрального кровотока в сравнении с НК группой крыс на 48,1% ($p < 0,05$) и 40,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Оценка вазодилатирующей функции эндотелия сосудов (рисунок 2) показала, что у НК группы крыс отмечено угнетение сосудистой реакции на введение АЦХ и L-NAME относительно ИН группы животных на 89,7% ($p < 0,05$) и 80,5% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как сосудистый ответ на внутривенное введение L-аргинина увеличился в 18,1 раза ($p < 0,05$). У крыс, получавших препарат сравнения, по отношению к НК группе животных наблюдалось повышение реакции сосудов в ответ на введение АЦХ – на 144,6% ($p < 0,05$), L-NAME – 55,6% ($p < 0,05$), а при введении L-аргинина зафиксировано снижение скорости мозгового кровотока на 45,0% ($p < 0,05$). На фоне введения исследуемого экстракта листьев омелы белой скорость мозгового кровотока при введении АЦХ и L-NAME увеличилась на 186,3% ($p < 0,05$) и 78,6% ($p < 0,05$) соответственно. Также стоит отметить, что при применении экстракта омелы белой наблюдалось снижение сосудистой реакции на L-аргинин на 59,3% ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным показателем НК группы животных (рисунок 2). Скорость кровотока при оценке эндотелий-независимой вазодилатации во всех экспериментальных группах статистически значимо не отличалась.

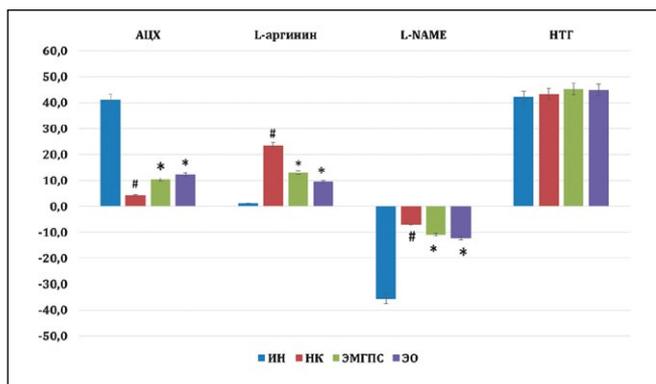
Анализ изменения концентрации активных изоформ eNOS и iNOS (рисунок 3) показал, что у НК группы крыс содержание eNOS уменьшилось в сравнении с ИН животными на 69,5% ($p < 0,05$), в то время как концентрация iNOS увеличилась на 143,5% ($p < 0,05$). Применение референс-препарата и исследуемого экстракта листьев омелы белой приводило



Примечание: # – достоверно относительно ИН группы животных (тест Ньюмена – Кейсла, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейсла, $p < 0,05$).

Рисунок 1. Влияние сухого экстракта листьев омелы белой и препарата сравнения на изменение скорости мозгового кровотока у крыс с хронической алкогольной интоксикацией.

Figure 1. The effect of dry extract of white mistletoe leaves and a reference drug on changes in the rate of cerebral blood flow in rats with chronic alcohol intoxication.



Примечание: # – достоверно относительно ИИ группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

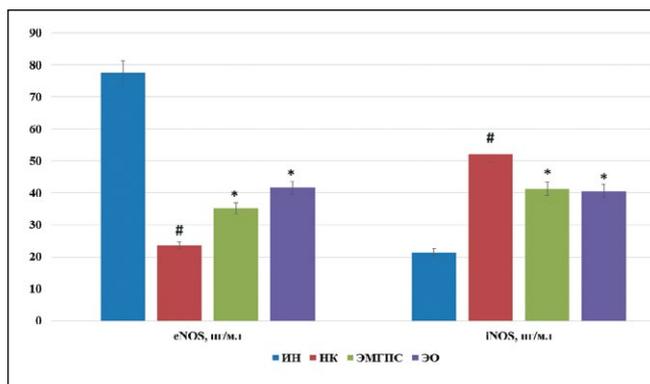
Рисунок 2. Влияние сухого экстракта листьев омелы белой и препарата сравнения на изменение вазодилатирующей функции эндотелия и эндотелий-независимой вазодилатации у крыс с хронической алкогольной интоксикацией.

Figure 2. The effect of dry extract of white mistletoe leaves and a reference drug on the change in vasodilation function of the endothelium and endothelium-independent vasodilation in rats with chronic alcohol intoxication.

к снижению содержания iNOS на 20,9% ($p < 0,05$) и 22,1% ($p < 0,05$) соответственно, при увеличении концентрации eNOS на 49,6% ($p < 0,05$) и 76,3% ($p < 0,05$) соответственно.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день хроническое употребление этанола приобретает угрожающие масштабы. По данным Carpenter и соавт. (2019), практически ежедневно высокоградусные алкогольные напитки употребляет более 20% населения в возрасте от 20 до 30 лет [10]. Чрезвычайно частое употребление алкоголя приводит к дисфункции многих органов и систем, включая эндотелий сосудов. Установлено, что этанол вызывает эндотелиальную дисфункцию по нескольким механизмам, одним из которых является окислительный стресс. Этанол-индуцированный окислительный стресс может являться как следствием прямой гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) в ходе метаболизма этанола в алкогольдегидрогеназном комплексе, так и опосредованным процессом, связанным с истощением антиоксидантных защитных механизмов (прежде всего концентрации глутатиона) [11]. При этом АФК стимулируют окисление тетрагидробиоптерина, вызывая S-глутатионилирование eNOS, что приводит к разобщению активности фермента. В результате вместо образования NO несвязанная eNOS становится источником супероксид-радикала, усугубляя окислительную модификацию структур клетки. Также АФК ингибируют диметиларгининдиметиламиногидролазу, подавляя метаболизм асимметричного диметиларгинина – эндогенного конкурентного ингибитора eNOS. Важно, что блокада eNOS сопровождается активацией iNOS, которая приводит к образованию еще большего количества АФК и цитотоксичных цитокинов [12]. В результате ухудшается эндотелий-зависимая вазодилатация и в мозговом сосудистом русле преобладают вазоконстрикторные механизмы. Важно отметить, что негативное влияние этанола на эндотелий сосудов было подтверждено клинически. Исследование, проведенное Hijmering и соавт. (2007), показало, что злоупотребление крепкими спиртными напитками (11 г в пересчете на абсолютный этанол в день) приводит к существенному ухудшению эндотелий-зависимой



Примечание: # – достоверно относительно ИИ группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

Рисунок 3. Влияние сухого экстракта листьев омелы белой и препарата сравнения на изменение концентрации активных изоформ eNOS и iNOS у крыс с хронической алкогольной интоксикацией.

Figure 3. The effect of dry extract of white mistletoe leaves and a reference drug on the change in the concentration of active isoforms of eNOS and iNOS in rats with chronic alcohol intoxication.

вазодилатации у лиц возрастной группы 30–40 лет, тогда как изменений эндотелий-независимой вазодилатации у данных пациентов зафиксировано не было [13]. Эндотелиальная дисфункция, опосредованная этанолом, приводит к прогрессирующему сужению мозгового кровотока, активации нейровоспаления и эксайтотоксичности, вызывая тем самым когнитивные и поведенческие изменения, характерные для хронической алкогольной интоксикации. Таким образом, восстановление оптимальной функциональной активности сосудистого эндотелия может являться перспективным направлением коррекции алкогольной энцефалопатии. Благоприятное влияние на сосудистый эндотелий оказывает ряд соединений, среди которых выделяются вещества, имеющие полифенольную структуру. Хие и соавт. (2021) продемонстрировали, что регулярное употребление богатых полифенолами экстрактов или отдельных фенольных соединений улучшает функцию эндотелия при различных патологиях, включая интоксикацию этанолом [14]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что водно-этанольное извлечение из листьев омелы белой содержит более 13% веществ полифенольной структуры и оказывает выраженное антиоксидантное действие [15]. В этой связи экстракт листьев омелы белой был выбран в качестве исследуемого объекта для данного исследования. Препаратом сравнения выступал этилметилгидроксипиридина сукцинат, который также известен своими антиоксидантными свойствами, а также используется в клинической практике для коррекции этанол-индуцированного поражения ЦНС [16]. В ходе исследования было показано, что курсовое введение экстракта листьев омелы белой улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, приводит к снижению проявления феномена «L-аргининовый парадокс», вероятно, за счет влияния на eNOS и механизмы синтеза NO. Воздействие активных веществ экстракта омелы белой на функциональную активность eNOS-системы может быть опосредовано как прямой антирадикальной активностью и устранением АФК-зависимых механизмов ингибции eNOS, так и непосредственной активацией эндотелиальной системы продукции NO. Tenorio López и соавт. (2006) установлено, что водный экстракт на основе сырья омелы белой способствует

экспрессии eNOS в изолированной аорте морских свинок, обеспечивая эффективную коронародилатацию *ex vivo* [17]. Кроме того, Suveren и соавт. (2017) продемонстрировали, что *in vivo* эндотелиотропный эффект экстрактов омелы белой полностью устраняется введением блокатора эндотелиального синтеза оксида азота – L-NAME, что подтверждает eNOS-зависимый механизм эндотелиопротекторного влияния экстрактов, полученных из сырья омелы белой [18].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что курсовое введение сухого экстракта листьев омелы белой, полученного

на основе 50% водно-этанольной вытяжки, способствует восстановлению эндотелий-зависимой вазодилатации мозговых сосудов у крыс с хронической алкогольной интоксикацией. При этом эндотелиотропный эффект экстракта омелы белой, по всей видимости, реализуется за счет устранения разобщения системы синтеза оксида азота с повышением активности eNOS и уменьшением каталитических свойств iNOS.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. Geneva, Switzerland, 2018.
2. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*. 2017;96(6):1223-1238. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032
3. Trudell JR, Messing RO, Mayfield J, Harris RA. Alcohol dependence: molecular and behavioral evidence. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(7):317-223. doi: 10.1016/j.tips.2014.04.009
4. Alves NG, Yuan SY, Breslin JW. Sphingosine-1-phosphate protects against brain microvascular endothelial junctional protein disorganization and barrier dysfunction caused by alcohol. *Microcirculation*. 2019;26(1):e12506. doi: 10.1111/micc.12506
5. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-696. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1
6. Song L, Zhang J, Lai R, Li Q, et al. Chinese Herbal Medicines and Active Metabolites: Potential Antioxidant Treatments for Atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2021;12:675999. doi: 10.3389/fphar.2021.675999
7. Bell RL, Hauser SR, Liang T, et al. Rat animal models for screening medications to treat alcohol use disorders. *Neuropharmacology*. 2017;122:201-243. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.02.004
8. Pozdnyakov DI, Adzhiahmetova SL, Chervonnaya NM, et al. Some aspects of the adaptogenic potential of European mistletoe (*Viscum album L.*) extracts under variable physical performance. *Journal of Medicinal Plants*. 2021;20(77):60-78.
9. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Mamliev AV, Arlt AV. Studying the effect of the ATACL compound on the vasodilating function of vascular endothelium in rabbits under conditions of cerebral ischemia. *Health and education in the XXI century*. 2017;19(8):181-184. (In Russ.). [Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В., Арльт А.В. Изучение влияния соединения ATACL на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов у кроликов в условиях ишемии головного мозга. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(8):181-184.
10. Carpenter RW, Treloar Padovano H, Emery NN, et al. Rate of alcohol consumption in the daily life of adolescents and emerging adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(11):3111-3124. doi: 10.1007/s00213-019-05262-8
11. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. *Cardiovasc Toxicol*. 2014;14(4):291-308. doi: 10.1007/s12012-014-9252-4
12. Phillips SA, Osborn K, Hwang CL, et al. Ethanol Induced Oxidative Stress in the Vasculature: Friend or Foe. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(3):181-191. doi: 10.2174/1573402115666190325124622
13. Hijmering ML, de Lange DW, Lorscheid A, et al. Binge drinking causes endothelial dysfunction, which is not prevented by wine polyphenols: a small trial in healthy volunteers. *The Netherlands journal of medicine*. 2007;65(1):29-35.
14. Xie Y, Wang H, He Z. Recent advances in polyphenols improving vascular endothelial dysfunction induced by endogenous toxicity. *J Appl Toxicol*. 2021;41(5):701-712. doi: 10.1002/jat.4123
15. Adjiakhmetova SL, Chervonnaya NM, Pozdnyakov DI, Oganesyana ET. The content of phenols (including flavonoids) and antioxidants in the leaves of *Viscum Album L.* and *Pyrus communis L.* *Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(2):15-22. (In Russ.). [Аджиахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И., Оганесян Э.Т. Содержание фенолов (в том числе флавоноидов) и антиоксидантов в листьях *Viscum Album L.* и *Pyrus communis L.* *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24(2):15-22. doi: 10.29296/25877313-2021-02-03
16. Farshatov RS, Hafizov NH, Kildebekova RN, Savlukov AI. Cognitive impairment in patients with acute alcohol intoxication and their correction with drugs with antioxidant activity. *Fundamental research*. 2012;7-1:208-210. (In Russ.). [Фаршатов Р.С., Хафизов Н.Х., Кильдебекова Р.Н., Савлуков А.И. Нарушения когнитивных функций у больных острой алкогольной интоксикацией и их коррекция препаратами с антиоксидантной активностью. *Фундаментальные исследования*. 2012;7-1:208-210].
17. Tenorio López FA, Del Valle Mondragón L, Zarco Olvera G, et al. *Viscum album* aqueous extract induces inducible and endothelial nitric oxide synthases expression in isolated and perfused guinea pig heart. Evidence of the coronary vasodilation mechanism. *Archivos de Cardiologia de Mexico*. 2006;76(2):130-139.
18. Suveren E, Baxter GF, Iskit AB, Turker AU. Cardioprotective effects of *Viscum album L. subsp. album* (European mistletoe) leaf extracts in myocardial ischemia and reperfusion. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017;209:203-209. doi: 10.1016/j.jep.2017.07.010