

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

С. В. Лелевич, В. В. Лелевич

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2024

УДК 616.89-008.441.13-099-008.9-092.9
ББК 56.145.11,4
Л 437

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 15 от 18 декабря 2023 г.)

Авторы: зав. каф. клинической лабораторной диагностики и
иммунологии, д-р мед. наук, проф. С. В. Лелевич;
зав. каф. биологической химии, д-р мед. наук, проф. В. В. Лелевич.

Рецензенты: зав. каф. нормальной физиологии «Гродненский
государственный медицинский университет», проф.
В. В. Зинчук;
проф. каф. биохимии УО «Гродненский госу-
дарственный университет имени Янки Купалы»,
д-р биол. наук И. Б. Заводник.

Лелевич, С. В.

Л 437 Метаболические аспекты алкогольной интоксикации :
монография / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно :
ГрГМУ, 2024. – 164 с.
ISBN 978-985-595-857-5.

В монографии обсуждаются вопросы, связанные с историей экспериментального изучения алкоголизма в Гродненской биохимической школе, приведена информация о моделировании различных вариантов интоксикации этанолом и нарушениях углеводно-энергетического метаболизма у животных с различной алкогольной мотивацией, влиянии противоалкогольных препаратов на обменные процессы в головном мозге крыс, а также метаболических сдвигах в организме при прерывистой алкогольной интоксикации.

Монография предназначена для научных сотрудников, студентов, специалистов, работающих в области биохимии и наркологии.

УДК 616.89-008.441.13-099-008.9-092.9
ББК 56.145.11,4

ISBN 978-985-595-857-5

© ГрГМУ, 2023
© ГрГМУ, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1 ИСТОРИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ АЛКОГОЛИЗМА В ГРОДНЕНСКОЙ БИОХИМИЧЕСКОЙ ШКОЛЕ.....	10
Глава 2 МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ И ЕЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ.....	29
Глава 3 ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖИВОТНЫХ С РАЗНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ МОТИВАЦИЕЙ	50
Глава 4 ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ	61
4.1 Эффекты однократного введения противоалко-гольных препаратов	68
4.1.1 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при тетурам-алкогольной реакции	80
4.1.2 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при метронидазол-алкогольной реакции	84
4.1.3 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при цианамид-алкогольной реакции	88
4.1.4 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и карбоната лития	92
4.1.5 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и фуразолидона	96
4.1.6 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и апоморфина	98
4.1.7 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и хлордiazепоксидa	101
4.1.8 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и хлорпротиксена	104
4.2 Курсовое введение препаратов с противоалкогольной активностью.....	106

4.2.1 Курсовое введение тетурама	106
4.2.2 Курсовое введение метронидазола	110
4.2.3 Курсовое введение цианамида	113
4.2.4 Курсовое введение карбоната лития.....	116
Глава 5 НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭТАНОЛА И ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН.....	
5.1 Возможные механизмы изменения активности ферментов при алкогольной интоксикации.....	121
5.2 Роль ц-АМФ в регуляции углеводно-энергетического обмена в мозге при алкогольной интоксикации	130
Глава 6 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	
6.1 Нейромедиаторные нарушения в головном мозге крыс и их коррекция композициями аминокислот при прерывистой алкогольной интоксикации	139
6.2 Метаболические нарушения в периферических тканях крыс и их коррекция аминокислотными композициями при прерывистой алкогольной интоксикации.....	143
ЛИТЕРАТУРА.....	148

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3,4-ДОФУК	– 3,4-диоксифенилуксусная кислота
5-ОИУК	– 5-оксииндолуксусная кислота
ААС	– алкогольный абстинентный синдром
АДФ	– аденозиндифосфорная кислота
АлДГ	– альдегиддегидрогеназа
АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АсАТ	– аспартатаминотрансфераза
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АТфаза	– аденозинтрифосфатаза
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГАМК-Г	– трансаминаза гамма-аминомасляной кислоты
ГВК	– гомованилиновая кислота
ГГМИ	– Гродненский государственный медицинский институт
ГЛК	– глюкокиназа
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДК	– диеновые конъюгаты
КФ	– креатинфосфат
КК	– креатинкиназа
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МАО	– моноаминооксидаза
МДА	– малоновый диальдегид
НАДН ₂	– никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
ПАИ	– прерывистая алкогольная интоксикация
ПВ	– предпочитающие воду
ПК	– пируваткиназа
ПФП	– пентозофосфатный путь
ПЭ	– предпочитающие этанол
Рнеорг	– фосфор неорганический
СДГ	– сукцинатдегидрогеназа

ТК	– транскетолаза
ФФК	– фосфофруктокиназа
ХАИ	– хроническая алкогольная интоксикация
ц-ГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	– центральная нервная система
ЦТК	– цикл трикарбоновых кислот
ЯПА-ДГ	– дегидрогеназа янтарного полуальдегида

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголизм остается одной из важнейших медико-социальных проблем человеческой цивилизации до настоящего времени. Число лиц, злоупотребляющих спиртными напитками, остается высоким во многих странах, что имеет отрицательные последствия для развития общества. Многочисленные исследования, направленные на выяснение причин распространенности алкоголизма, на изучение патогенеза этого заболевания, позволили накопить большой фактический материал и существенно углубить представление о биологической природе данной патологии, методах ее целенаправленной коррекции. Вместе с тем следует констатировать, что в целом несколько разрозненные усилия большой армии специалистов – психиатров, наркологов, биохимиков, фармакологов и других – не привели к существенному снижению числа лиц с алкогольной зависимостью, их инвалидизации и смертности. В этой связи логично предположить, что реалистический путь качественного совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики алкоголизма заключается в использовании системного подхода к его изучению. Поэтому проводимые многочисленные экспериментальные и клинические исследования в данной области – взаимодополняющие. В настоящее время не подвергается сомнению точка зрения, что моделирование сложных процессов в эксперименте – единственно возможный путь, позволяющий оценить значение отдельных биохимических структур в развитии патологии. Экспериментальное изучение патогенеза алкоголизма с использованием разнообразных методических подходов позволяет выявить существенные биологические факторы заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, изменений в сфере нейромедиации в ЦНС и некоторых других факторов.

Авторы имеют многолетний опыт работы в области экспериментального изучения алкоголизма, что нашло отражение в 5 изданных монографиях и более 200 опубликованных статьях. При этом моделировались разные ситуации, связанные с действием алкоголя – алкогольная мотивация, разные виды алкогольной интоксикации, алкогольный абстинентный синдром, метаболическая коррекция выявленных изменений. Определялось большое

количество исходных, промежуточных и конечных продуктов разных метаболических путей, что позволило воссоздать представление о метаболизме исследуемых состояний.

Биохимическое изучение патогенеза алкоголизма в Гродненской биохимической школе началось исходя из предположения, что этанол и ацетальдегид – естественные участники метаболизма у человека и животных. В крови и тканях крыс, различающихся по потреблению алкоголя в условиях свободного выбора между водой и раствором этанола, были обнаружены различия в уровне эндогенного этанола и активности ферментов его обмена. Для расшифровки механизмов выявленных различий изучена более широкая биохимическая характеристика двух разновидностей животных, исследованы в первую очередь те метаболические звенья, из русла которых мог нарабатываться или в которые мог ассимилироваться алкоголь. Значительную роль в особой организации обмена веществ у крыс с высокой алкогольной мотивацией, по-видимому, играет характер субстратов, используемых для энергетических целей, что нашло отражение в замедленном типе функционирования начальных этапов гликолиза и относительной недостаточности инсулина. Это послужило основанием для более широкого изучения изменений углеводно-энергетического обмена в отдельных структурах головного мозга при разных проявлениях алкоголизма.

Установлено, что крысы с высокой алкогольной мотивацией отличаются более низкой интенсивностью углеводно-энергетического обмена в мозге, а острая алкогольная интоксикация избирательно активизирует у них метаболизм глюкозы и АТФ в большинстве отделов головного мозга. На животных общей популяции установлено, что при острой алкогольной интоксикации региональные нарушения углеводно-энергетического обмена в мозге определяются дозой вводимого этанола. При слабо выраженной алкогольной интоксикации происходит снижение интенсивности дыхания и повышение эффективности окислительного фосфорилирования митохондрий разных отделов мозга. Отклонения в метаболизме глюкозы и макроэргических соединений различаются при этом в стволовой части мозга. На фоне тяжелой интоксикации этанолом в ткани мозга включаются защитные механизмы метаболического характера, стабилизирующие углеводно-энергетический обмен на более низком уровне. Снижение

суммарного содержания высокоэнергетических соединений в ткани мозга, наиболее выраженное в коре больших полушарий и стволе, имеет важное патогенетическое значение в развитии алкогольного абстинентного синдрома (ААС). Изменения углеводно-энергетического обмена в ЦНС при ААС носят стадийный характер с максимумом отклонений через сутки и повторном проявлении через семь дней после отмены этанола. Детально было изучено также состояние дофаминергической системы в отдельных регионах ЦНС при разных формах алкоголизации.

Установлено, что нарушение функционирования дофаминергической нейромедиаторной системы в таламической области и стволе головного мозга выступает важным патогенетическим механизмом развития алкогольной интоксикации. Однократное введение этанола активирует секрецию дофамина и норадреналина, уменьшая их концентрацию в ткани мозга. Хроническое воздействие алкоголя сопровождается понижением уровня катехоламинов в этих регионах, которое формируется в течение первых двух недель интоксикации. При абстинентных состояниях (одни сутки) отмечается накопление дофамина в таламической области и стволе с последующей нормализацией и снижением его уровня в более отдаленные сроки.

Представленная монография дополняет обширный фактологический материал о метаболомике алкогольной интоксикации, опубликованный авторами в предыдущих изданиях. В виде отдельных глав в книге представлены исторический анализ экспериментального изучения алкоголизма в Гродненской биохимической школе, а также подробная характеристика методологических подходов в данной области. Метаболомика алкогольной интоксикации дополняется новыми сведениями относительно особенностей обмена веществ у генетических линий животных с разной алкогольной мотивацией, при прерывистой алкогольной интоксикации, при назначении противоалкогольных препаратов разных фармакологических групп. В книгу в дополненном варианте вошли как единое целое некоторые ранее сделанные обзоры по отдельным аспектам данной проблемы. Авторы надеются на конструктивные замечания читателей и заранее признательны за такой подход к публикуемым материалам.

ГЛАВА 1

ИСТОРИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ АЛКОГОЛИЗМА В ГРОДНЕНСКОЙ БИОХИМИЧЕСКОЙ ШКОЛЕ

Развитие биохимии в г. Гродно началось с открытием в 1958 г. медицинского института, где в 1959 г. стала функционировать кафедра биологической химии. Ее возглавил кандидат медицинских наук Ю. М. Островский, который до этого работал на кафедре биохимии Витебского медицинского института. Наряду с формированием преподавательского состава кафедрой были созданы необходимые условия для проведения научных исследований.

Научная тематика кафедры биохимии Гродненского государственного медицинского института (ГГМИ) была сконцентрирована преимущественно на разных аспектах метаболической активности витамина В₁ — тиамина, нарушениях обменных процессов при разной обеспеченности организма человека и животных витаминами. Результаты исследований докладывались на республиканских, всесоюзных и международных симпозиумах, конференциях и съездах. Защита Ю. М. Островским докторской диссертации в 1964 г., а также ряда кандидатских диссертаций его учениками привели в 1967 г. к организации проблемной витаминологической лаборатории на базе кафедры биохимии и ЦНИЛ ГГМИ. Проблемная лаборатория по витаминологии подготовила группу квалифицированных биохимиков, которые сформировали штат Отдела регуляции обмена веществ Академии наук БССР (ОРОВ), открытый в Гродно в 1970 г., реорганизованный в последующем в Институт Биохимии АН БССР (директор — академик Ю. М. Островский). Постановлением Президиума АН СССР № 741 от 25 июня 1969 г. были утверждены два научных направления в работе ОРОВ:

1. Изучение молекулярных механизмов действия тиаминдифосфата и роли витаминов в регуляции обмена веществ.

2. Разработка научных основ применения синтетических антиметаболитов витаминов и естественных антивитаминовых факторов в медицине и ветеринарии. Данные научные

направления успешно развивались, что подтверждается многими защищенными докторскими и кандидатскими диссертациями, изданными монографиями и журнальными статьями [1].

В середине 70-х годов научные интересы Ю. М. Островского стали распространяться на такую актуальную медико-социальную патологию, как алкоголизм. В то время наметились две на первый взгляд исключаящие друг друга тенденции, объясняющие возникновение данного заболевания. Одни считали алкоголизм следствием сугубо социальных причин, другие отстаивали точку зрения, что это болезнь, имеющая врожденные или приобретенные, но биологические предпосылки. Биохимическое изучение патогенеза алкоголизма в лабораториях ОРОВ АН БССР (впоследствии Институт биохимии) было начато на крысах с разной алкогольной мотивацией. Предпосылкой этому стала информация об обнаружении линий животных, склонных предпочитать растворы этанола воде в условиях свободного выбора.

Естественно, что у таких животных нет никаких «социальных» мотиваций потреблять этанол. Данные об особенностях обмена веществ у таких животных позволили бы прояснить вопрос о существовании биологических (врожденных и приобретенных) факторов, провоцирующих потребление алкоголя. Первая журнальная статья по характеристике метаболизма у крыс с разной алкогольной мотивацией была опубликована в журнале «Весці АН БССР. Сер. біял. навук» в 1976 г. (Островский Ю. М. и соавт.). В разных лабораториях ОРОВ активно начали изучаться особенности обмена отдельных классов органических соединений при феномене алкогольной мотивации. Большой объем новых научных результатов по данной проблеме, их перспективность и важное прикладное значение позволили в 1980 г. провести на базе ОРОВ Всесоюзный симпозиум «Биохимия алкоголизма» с участием всех ведущих ученых СССР. Ключевым моментом данного научного форума стала представленная Ю. М. Островским «Метаболическая концепция генеза алкоголизма». В обобщенном плане суть ее заключается в следующем. Сам этанол, его производные и другие двухуглеводные соединения вступают в организме в сложные (синергизм, конкуренция, образование необходимых

метаболитов и т. п.) взаимоотношения и взаимодействия, формируя в конечном итоге состояние метаболического фона, к которому организм стремится (комфорт) или которого избегает (дискомфорт). Биохимический, молекулярный характер алкогольной мотивации в качестве производных частностей включает подходы ко всей проблеме разных исследователей, из которых каждый придает решающее значение какому-либо одному фактору или их многообразным комбинациям.

Проверка правильности выдвинутой концепции была активно продолжена целым рядом исследователей поисками метаболических различий у предпочитающих этанол (ПЭ) или воду (ПВ) животных. Важными, постоянно обнаруживающимися отличиями ПЭ животных был более низкий уровень эндогенного этанола в их тканях, более активное потребление ацетата в биосинтезе липидов, отклонения уровней отдельных свободных аминокислот; активности ферментов метаболизма глюкозы относительно таковых у ПВ животных. Поскольку между уровнем эндогенного этанола в крови и характером предпочтения также была выявлена выраженная связь (Садовник М. Н., Сатановская В. И., 1979), часть последующих наблюдений касались проверки возможности коррекции ранее обнаруженных метаболических различий с помощью умеренной (нормальной) для ПЭ и принудительной для ПВ животных алкоголизации. В результате приема этанола ранее наблюдаемые между группами различия в обмене глюкозы, липидов, уровней отдельных аминокислот исчезали, подтверждая активное участие этанола в формировании определенного метаболического фона.

Логическим итогом данных исследований были 4 защищенных кандидатских диссертации: В. И. Сатановская – “Состояние альдегиддегидрогеназ печени и мозга крыс при предпочтении этанола и алкогольной интоксикации” (Минск, 1981); С. Ю. Островский – “Особенности обмена аминокислот у животных с различной алкогольной мотивацией” (Минск, 1982); М. И. Селевич – “Особенности метаболизма у крыс, предпочтительно потребляющих воду или этанол” (Ленинград, 1983); В. В. Лелевич – “Особенности начальных реакций гликолиза в печени крыс с различной алкогольной мотивацией” (Минск, 1984). Полученные в этих исследованиях результаты были

обобщены в ряде монографий: Ю. М. Островский и др. – “Этанол и обмен веществ” (1982 г.); Ю. М. Островский и др. – “Биологический компонент в генезе алкоголизма” (1986 г.); Ю. М. Островский и др. “Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя” (1988 г.). Весь представленный в них материал свидетельствует о существовании значительных различий в обмене веществ у крыс с разной алкогольной мотивацией.

Неоднородность сравниваемых групп животных захватывает широкий круг биохимических показателей, при этом ПЭ особи отличаются от ПВ по снижению уровню эндогенного этанола, более высокой активности ферментов катаболизма алкоголя и ацетальдегида, более интенсивному использованию ацетата в разных реакциях. Значительную роль в организации обмена веществ ПЭ крыс играет характер субстратов, используемых для энергетических целей, что нашло отражение в особом замедленном типе функционирования начальных этапов гликолиза, накоплении заменимых аминокислот в печени, относительной недостаточности инсулина. Этанол у ПЭ животных легче ассимилируется, является лучшим энергоресурсом или предшественником каких-либо эндогенных регуляторов, чем, собственно, и определяется характер их питьевого поведения.

В дальнейшем, продолжая изучать биохимические аспекты феномена алкогольной мотивации, в экспериментальную практику были внедрены другие модели алкоголизации – острая и хроническая алкогольная интоксикация, алкогольный абстинентный синдром. Стали изучаться метаболические эффекты противоалкогольных препаратов, наиболее часто используемых в клинической практике, предприняты первые попытки метаболической коррекции алкогольной интоксикации как в эксперименте, так и у пациентов с алкоголизмом. Это отразилось в защите второй волны кандидатских диссертаций по данному направлению: В. О. Кедров-Зихман – “НАДН-окисляющие комплексы и особенности липидного обмена митохондрий печени крыс, предпочитающих этанол или воду” (1989 г.); Е. М. Дорошенко – “Формирование фонда биогенных аминов и нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс при алкогольной интоксикации и отмене этанола” (1994 г.);

Л. Р. Бардина – “Система обмена этанола в механизмах формирования толерантности к этанолу” (1994 г.); М. Ф. Кашко – “Переокисление липидов и биосинтез тестостерона в семенниках крыс при острой и хронической алкогольной интоксикации” (1994 г.); И. Л. Быков – “Метаболические эффекты этаноламина при алкогольной интоксикации и отмене этанола у крыс” (1995 г.).

Важным качественным этапом в развитии научного направления по изучению алкоголизма в г. Гродно стали первые докторские диссертации, защищенные сотрудниками института: В. У. Буко – “Взаимоотношения этанола и ацетальдегида с простагландиновой системой в печени” (1990 г.); С. М. Зиматкин – “Альдегиддегидрогеназная система мозга: связь с устойчивостью и влечением к алкоголю” (1990 г.).

В тесном сотрудничестве с Институтом биохимии изучение некоторых аспектов алкогольной мотивации и алкогольной интоксикации, начиная с 1979 г., проводились и на кафедре биохимии ГГМИ. На животных с разным уровнем алкогольной мотивации, отобранных в условиях свободного выбора, В. В. Лелевич исследовал состояние углеводного обмена в печени. Им впервые было показано, что крысы, предпочитающие этанол (ПЭ), отличаются от животных, предпочитающих воду (ПВ), более низкой активностью глюкокиназы (ГЛК), пониженным содержанием гексомонофосфатов в печени. В сыворотке крови ПЭ животных отмечается сниженный уровень инсулина в сравнении с ПВ особями.

На фоне острой алкогольной интоксикации исчезают имеющиеся до этого различия в активности ГЛК, содержании гексомонофосфатов между ПВ и ПЭ группами. Хроническая (14-дневная) алкогольная интоксикация повышает активность гексокиназы и ГЛК, содержание фруктозо-6-фосфата в группе ПЭ. У ПВ животных функционирование гликолиза при этом не изменяется. Протамин цинк-инсулин более выражено активизирует начальные реакции гликолиза в печени ПЭ животных в сравнении с ПВ. После защиты кандидатской диссертации (1984 г.) В. В. Лелевич продолжил свои исследования по биохимии алкоголизма, однако изменилась их направленность. Было начато комплексное изучение изменений углеводно-энергетического

обмена в отдельных структурах головного мозга при разных проявлениях алкоголизма – алкогольной мотивации, острой и хронической алкогольной интоксикации, алкогольного абстинентного синдрома, введении препаратов с противоалкогольной активностью.

Установлено плодотворное научное сотрудничество с рядом лабораторий Всесоюзного центра наркологии (Москва) – лабораторией биохимии (зав. – профессор Панченко Л. Ф.) и лабораторией нейрофармакологии (зав. – академик Анохина И. П.). Были получены новые данные о дозозависимых эффектах острой и влиянии хронической алкогольной интоксикации на состояние углеводно-энергетического обмена в разных образованиях ЦНС. Выявлены взаимосвязанные компенсаторные изменения дыхательной и фосфорилирующей функции митохондрий ткани мозга на фоне острой алкогольной интоксикации разной степени. Впервые показана региональная активация гликолиза и более высокий уровень энергетического обмена в коре больших полушарий при острой алкогольной интоксикации средней степени, в коре и стриатуме – при хронической интоксикации этанолом. Изучено функциональное состояние гематоэнцефалического барьера для транспорта этанола и глюкозы при острой алкогольной интоксикации и аверсивной терапии алкоголизма. Впервые установлены региональные изменения метаболизма глюкозы и макроэргических соединений в ЦНС на разных стадиях алкогольного абстинентного синдрома (ААС).

Экспериментально подтверждена гипотеза о важной роли снижения энергетического уровня в ткани мозга при ААС. Выявлены существенные отклонения в функционировании гликолиза и энергетического обмена в ЦНС к концу недельного срока абстиненции. Получены новые данные о дифференциальных эффектах препаратов, используемых для лечения алкоголизма, на метаболизм глюкозы, макроэргических соединений и ацетальдегида в разных структурах мозга. Расшифрованы механизмы прямого и опосредованного, с участием циклической АМФ, влияния этанола, ацетальдегида, противоалкогольных препаратов на активность ферментов гликолиза, пентозофосфатного пути, обмена АТФ и креатинфосфата. Разработан метод оценки недостаточности витамина В₁

у пациентов с алкоголизмом. Все эти результаты были представлены в докторской диссертации, защищенной В. В. Лелевичем в 1992 г. в Научном центре наркологии Российской Федерации (г. Москва). В дальнейшем на их основе была выдвинута гипотеза возникновения и развития алкоголизма (1993 г.), в которой обосновывается доминантная роль гипоэнергетического состояния. Доказано соответствие изначально более низкой скорости углеводно-энергетического обмена в разных органах (ЦНС, печень, миокард) повышенному уровню алкогольной мотивации. Этанол выступает в роли фактора, избирательно стимулирующего энергопроизводящие процессы у предпочитающих этанол особей, что обуславливает высокий “алкогольный аппетит” для достижения комфортного состояния.

После создания в Гродненском медицинском **вузе** лаборатории медико-биологических проблем наркологии (1992 г.) ее сотрудниками активно разрабатывались научные направления, начатые ранее в Институте биохимии. А. В. Козловский изучал состояние обмена свободных аминокислот сыворотки крови у пациентов с алкоголизмом в динамике алкогольного абстинентного синдрома (ААС). Им установлено, что у пациентов с ААС отмечается дисбаланс свободных аминокислот в сыворотке крови, который проявляется в повышении содержания глицина, валина, фенилаланина и снижении уровня глутамина. В ходе общепринятой дезинтоксикационной и противоалкогольной терапии данный дисбаланс в основном нормализуется при легкой форме ААС, в то время как при тяжелой форме ААС такой нормализации не происходит. В связи с этим был разработан и клинически апробирован способ купирования острых проявлений тяжелых форм ААС, заключающийся во введении аминокислотной композиции “Полиамин”. Данный препарат способствовал более быстрой нормализации аминокислотного пула и клинических симптомов у пациентов с ААС и был использован в качестве высокоэффективного средства для дезинтоксикационной терапии. В 1993 г. А. В. Козловским защищена кандидатская диссертация “Характеристика фонда свободных аминокислот сыворотки крови в динамике алкогольного абстинентного синдрома”.

Большое внимание сотрудниками лаборатории медико-биологических проблем наркологии уделялось изучению молекулярных механизмов действия алкоголя на головной мозг. А. Г. Веницкая проводила анализ активностей ферментов окислительной деградации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в структурах мозга крыс при алкогольной интоксикации. На основе полученных данных была предпринята попытка модификации поведенческих эффектов этанола некоторыми препаратами, влияющими на метаболизм ГАМК. Полученные результаты представлены в кандидатской диссертации А. Г. Веницкой «Алкогольная интоксикация и ферменты метаболизма ГАМК в мозге при действии некоторых нейроактивных соединений» (1994 г.).

В. Ф. Цыдик изучал активность и изоферментный спектр моноаминоксидазы (МАО) мозга крысы на регионально-клеточном уровне в норме и при воздействии алкоголя. Им был разработан более современный гистохимический метод дифференцированного исследования МАО А и В в мозге, оценено влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на активность данного фермента в определенных структурах головного мозга крысы. В. Ф. Цыдик защитил кандидатскую диссертацию «Топохимия моноаминоксидаз головного мозга крысы в норме и при воздействии алкоголя» (2000 г.).

Н. А. Оганесян исследовал роль аденозина в модуляции холинергической активности центральной нервной системы при формировании устойчивости к наркотическому действию этанола. Им установлено, что данная устойчивость сопровождается увеличением уровня ацетата в ткани мозга, которое преимущественно проявляется в коре больших полушарий. При этом отмечается увеличение эффективности использования ацетата в качестве предшественника для биосинтеза ацетилхолина и более активный кальций – стимулированный выход ацетилхолина из нервных окончаний коры больших полушарий. Семидневная алкоголизация приводит к активации катаболизма пуринов в корковом отделе мозга, проявляющейся ростом активности 5-нуклеотидазы и аденозиндезаминазы, увеличением пула адениновых нуклеотидов и уровня аденозина. Эти результаты легли в основу кандидатской диссертации «Пуринергические

и холинергические механизмы устойчивости к наркотическому действию этанола» (2003 г.).

Многолетние исследования по изучению нарушений липидного обмена в печени и головном мозге при разных вариантах алкогольной интоксикации проводились М. И. Селевичем. Эта работа была начата в лабораториях Института биохимии и продолжена в Гродненском медицинском институте. Было установлено, что высокий уровень алкогольной мотивации у крыс соответствует повышенному содержанию в печени фосфолипидов, сфинголиемина, триацилглицеридов и кардиолипина, а в головном мозге – триацилглицеридов и цереброзидов. Этанол и ацетальдегид одностипно влияют на показатели метаболизма липидов в печени, проявляя разнонаправленный характер в зависимости от вида интоксикации. При назначении ряда противоалкогольных препаратов (дисульфирам, цианамид, пиразол) выраженность нарушений метаболизма липидов в печени и мозге характеризуется разнонаправленным и дифференцированным их действием.

На основании большого количества полученных результатов было сформировано заключение, что функциональное состояние липидного обмена в печени и головном мозге – важное патогенетическое звено в реализации эффектов этанола на разных стадиях алкоголизма и должно учитываться при разработке методов диагностики, профилактики и лечения этого заболевания. Данные положения были представлены в докторской диссертации «Нарушения липидного обмена в печени и головном мозге при алкогольной интоксикации и его коррекция», успешно защищенной М. И. Селевичем в Санкт-Петербургском государственном университете в 1997 г.

Еще одно крупное научное направление, разрабатываемое в Институте биохимии и лаборатории медико-биологических проблем наркологии, – изучение формирования пула свободных аминокислот при экспериментальном алкоголизме, которое проводилось с участием В. М. Шейбака. Были установлены закономерности нарушений обмена свободных аминокислот в тканях, а также возможности их коррекции с учетом состояния внутриклеточной структуры фонда кофермента А при разных проявлениях экспериментального алкоголизма – острой

и хронической алкогольной интоксикации, повышении толерантности к алкоголю, синдроме отмены этанола. На основе обширного экспериментального материала обоснована и теоретически доказана целесообразность использования биологически активных соединений природного происхождения (производные пантотената, смеси аминокислот, полисахариды, салсоколлин) для коррекции аминокислотного дисбаланса при разных формах алкоголизации. Результатом этих многолетних исследований стала защита В. М. Шейбаком докторской диссертации «Особенности формирования аминокислотного дисбаланса, нарушения метаболизма кофермента А и их коррекция при экспериментальном алкоголизме» в Российском НИИ наркологии (1998 г.).

Официальным признанием значимости и перспективности проводимых в Институте биохимии исследований в области алкоголизма стало создание здесь в 1989 г. филиала Всесоюзного научного центра наркологии Министерства здравоохранения СССР. В состав филиала входили три лаборатории с общей численностью сотрудников более тридцати человек. Основными направлениями научной деятельности филиала было изучение биологических основ предрасположенности и механизмов формирования болезненного влечения к алкоголю и наркотикам, разработка новых методов и средств диагностики, лечения и комплексной профилактики алкоголизма и наркомании. После распада Советского Союза в марте 1992 г. этот филиал был ликвидирован, часть его сотрудников перешли во вновь открытую лабораторию медико-биологических проблем наркологии ГГМИ.

Несмотря на структурные и кадровые изменения, произошедшие в Институте биохимии во второй половине 90-х годов, «алкогольное» направление исследований продолжало плодотворно развиваться. Подтверждением тому стала защита еще трех докторских диссертаций: А. М. Хоха – «Биохимические механизмы нарушения гормонпродуцирующей функции семенников при алкогольной интоксикации» (1998 г.); М. П. Каннуникова – «Роль ГАМК в механизмах действия этанола в мозге» (1999 г.); П. С. Пронько – «Роль ацетальдегида в механизмах метаболической адаптации организма к алкогольной интоксикации» (2005 г.) и нескольких кандидатских диссертаций:

Д. Ю. Геращенко – «Особенности обмена эндогенного ацетальдегида в организме животных при различных метаболических состояниях» (1999 г.); С. С. Чумаченко – «Адрено-кортикальная система на начальных этапах развития толерантности к наркотическому действию этанола у крыс» (2001 г.); М. В. Пивоварчик – «Опиоидные рецепторы среднего мозга и дофаминовая система стриатума в механизмах адаптации крыс к этанолу» (2001 г.); А. Б. Кузмич – «Метаболические эффекты ацетальдегида и его распределение в тканях животного при алкогольной интоксикации» (2005 г.).

Важный этап в признании ведущей роли Института биохимии по экспериментальному изучению алкоголизма в Республике Беларусь – проведение здесь в 2004 г. Международного симпозиума «Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости». В работе симпозиума приняли участие ученые из Российской Федерации, Кыргызстана, медицинских вузов и наркологических учреждений Республики Беларусь. Сотрудниками Института биохимии были представлены новые результаты, имеющие фундаментальное и прикладное значение. В частности, показано значение отдельных нейромедиаторных систем головного мозга в патогенетических механизмах формирования алкогольной зависимости. На основе интегрального анализа комплекса патохимических изменений при алкогольной интоксикации предложены разные подходы целенаправленной коррекции выявленных метаболических нарушений с использованием природных биологически активных соединений (аминокислоты и их производные, витамины, ненасыщенные жирные кислоты).

На симпозиуме обсуждены новые подходы в моделировании алкогольной интоксикации и их использование в экспериментальной практике. В частности, была представлена новая форма алкоголизации – прерывистая алкогольная интоксикация, обсуждены ее перспективы при изучении алкоголизма [2]. Очевидно, что моделирование ситуации прерывистой алкоголизации – довольно близкое отображение реальных условий прерывистого употребления алкоголя, встречающегося в человеческой популяции, и может быть использовано в изучении данной разновидности алкогольной болезни.

Важный вклад в изучение метаболических аспектов алкогольной интоксикации внесли исследования, проводимые под руководством профессора В. У. Буко, который в 1990-2006 гг. руководил лабораторией экспериментальной гепатологии, а в 2006-2020 гг. – отделом биохимической фармакологии. Была изучена роль нарушений обмена простагландинов и незаменимых жирных кислот в патогенезе поражений печени этиловым спиртом и ацетальдегидом. Исследовались гепатопротекторные и антиоксидантные свойства целого ряда соединений, в том числе простагландинов, S-аденозилметионина, урсодезоксихолевой кислоты и других. Сформулирована оригинальная гипотеза алкогольного поражения печени, являющаяся принципиально новым подходом к профилактике и патогенетической терапии данной патологии. Результаты этих исследований представлены в двух монографиях: В. У. Буко – «Простагландины при алкогольном поражении печени» (1991 г.); В. У. Буко и соавт. – «Метаболические последствия алкогольной интоксикации» (2005 г.).

Многолетние исследования патогенеза алкоголизма проводились доктором биологических наук П. С. Пронько. Им показано, что механизмы чувствительности к действию алкоголя и развитие толерантности к его эффектам связаны не только со скоростью метаболизма этанола, но и ацетальдегида. Фенотип высокой чувствительности ЦНС к депрессивному действию этанола в сочетании с нужной скоростью его метаболизма в организме может предупреждать прием алкоголя. Процессы метаболизма этанола и ацетальдегида в желудочно-кишечном тракте изменяют их системную доступность, играют определенную роль в механизмах локальной органотоксичности. Существенное значение в адаптации организма к алкогольной интоксикации имеет индукция ферментативных систем, окисляющих этанол и ацетальдегид и сопряженных с ним метаболических процессов, что показывает влияние на метаболизм этанола, чувствительность к его эффектам и токсичность для организма. Основная часть этих результатов была представлена в монографии П. С. Пронько «Роль ацетальдегида в механизмах чувствительности, толерантности и влечения к алкоголю».

В настоящее время в Институте биохимии биологически активных соединений продолжаются исследования в области

медико-биологических проблем алкоголизма. К перспективным направлениям деятельности института в этой сфере можно отнести: 1) поиск лекарственных средств, подавляющих алкогольную мотивацию, изучение механизмов их антиалкогольного действия; 2) изучение новых биологически активных веществ природного происхождения с антиалкогольными свойствами; 3) разработку высокоспецифических технологий лабораторной диагностики алкогольной зависимости с использованием прямых и непрямых биохимических маркеров. В 2019 г. в институте была проведена Международная научно-практическая конференция «Алкогольные медики-биологические проблемы алкогольной и других химических зависимостей» с изданием сборника статей.

Одна из реально встречающихся ситуаций среди множества форм алкоголизаций человеческой популяции – прерывистый прием алкоголя по целому ряду причин. Моделирование подобных ситуаций проводилось ранее, но в последнее время экспериментальные модели прерывистой алкоголизации получили особо широкое распространение. Классический пример моделей прерывистой алкоголизации – формирование алкогольного абстинентного синдрома по Майхровичу. Данная модель предполагает интрагастральное введение раствора этанола в дозе 5 г/кг два раза в сутки в течение 5 дней. Забой животных проводили через 1 час, одни, трое, семь суток после последнего введения этанола. Многочисленные модификации данной модели, предусматривающие многократное повторение эпизодов отмены этанола и алкоголизации, подтверждают факт возрастания чувствительности организма к эффектам абстиненции при повторных периодах отмены этанола.

В связи с вышеизложенным нами была разработана и экспериментально апробирована модель прерывистой алкогольной интоксикации, где периоды алкоголизации составляли четверо суток, отмены – трое суток. Этанол в виде 25% раствора вводился внутривентрикулярно с интервалом в 12 часов в дозе 3,5 г/кг массы тела. Циклы алкоголизация/отмена повторялись 4 раза. Декапитацию животных производили на 4, 7, 14, 21 и 28-е сутки эксперимента, что позволило в динамике изучить развитие данной формы алкогольной интоксикации.

Предлагаемая модель более адекватно соответствует прерывистому режиму алкоголизации – самой распространенной из реально встречающихся ситуаций среди множества форм употребления алкоголя в обществе. Такую «прерывистую алкогольную интоксикацию» можно рассматривать как чередование более или менее длительных периодов интоксикации и абстиненции. С учетом выраженных клинических и патохимических симптомов алкогольной абстиненции прерывистую алкоголизацию следует рассматривать как новое клиническое состояние алкогольной болезни.

Очевидно, что моделирование ситуации прерывистой алкоголизации – довольно близкое отображение реальных условий прерывистого употребления алкоголя и может быть использовано в изучении данной разновидности алкогольной болезни.

Один из перспективных подходов в лечении и реабилитации пациентов с алкоголизмом – использование с лечебной целью биологически активных соединений – естественных метаболитов организма человека. Их введение позволяет, с одной стороны, ликвидировать эндогенный дефицит незаменимых факторов питания, с другой – фармакотерапевтический эффект после поступления подобных соединений (композиций) в организм.

Значительный вклад в разработку и обоснование метаболической терапии алкоголизма и его осложнений внесли исследования, проведенные сотрудниками лаборатории медико-биологических проблем наркологии и кафедры биохимии Гродненского государственного медицинского университета, Института биохимии Национальной академии наук Беларуси.

Широкое разнообразие механизмов в реализации нейробиологических и токсических эффектов этанола исключает выявление определенного (узкого) спектра соединений, способных полностью ликвидировать последствия алкоголизации. Это в свою очередь выводит на передовые позиции т. н. «метаболическую терапию», цель которой – восстановить нарушенный баланс метаболических путей и процессов как на уровне отдельных клеток, так и всего организма.

В лаборатории медико-биологических проблем наркологии ГГМИ при разных вариантах экспериментальной алкоголизации были испытаны:

1. Полисахариды:
 - полиглюкин;
 - реополиглюкин.
2. Производные пантотеновой кислоты.
3. Растительные препараты:
 - сальсолинол;
 - орегонин.
4. Препараты Zn^{2+} : цинка сульфат и цинка диаспартат.
5. Тауцинк (комплекс цинка сульфата и таурина).

Чаще коррекция применялась на фоне моделирования хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), прерывистой алкогольной интоксикации (ПАИ) или ААС.

На кафедре биохимии ГрГМУ с участием профессора В. М. Шейбака, доцента Е. М. Дорошенко исследовались разные композиции аминокислот, витаминов и минеральных компонентов:

Тавамин – Вал, Иле, Лей, Тау;
Нейрамин – Три, Арг-Асп, Гли;
Тритарг – Тау, Три, Арг, цинка аспартат;
Титацин – Асп, Иле, Вал, Тау, В1, пантотенат, цинка аспартат;
Амюрам – Тау, Три, Арг, В1, цинка аспартат, пантотенат кальция;
Тривамин – Вал, Иле, Лей, Тау, Три;
Метовит – Мет + композиция витаминов;
Талерин;
Триптофан.

В Институте биохимии Национальной академии наук Беларуси изучили коррекцию производными пантотеновой кислоты (ПАНТОГАМ) нейрхимических нарушений при алкогольной интоксикации.

Профессор В. У. Буко (Институт биохимии Национальной академии наук Беларуси) исследовал гепатопротекторные свойства при алкогольной интоксикации:

- урсодезоксихолевой кислоты;
- простагландинов;

- S- аденозилметионина;
- комплекса бетулина с β -циклодекстрином;
- растительных полифенолов.

С. Ю. Островский и А. В. Козловский применяли препарат «Полиамин» (13 аминокислот) для купирования ААС в клинических условиях (1993 г.).

Обобщением обширных исследований по поиску эффективных средств метаболической коррекции алкогольной интоксикации стала монография С. В. Лелевича, А. Г. Виницкой, В. В. Лелевича, В. М. Шейбака «Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации» – Гродно: ГрГМУ, 2013. – 174 с.

Общий недостаток большинства исследований по метаболической коррекции алкогольной интоксикации – их прикладная незавершенность. У большинства групп исследователей нет потенциала и финансовых возможностей для дальнейшего продвижения выявленных потенциально перспективных средств на стадию доклинических и клинических испытаний. Отчасти это обусловлено тем, что средства метаболической коррекции не относятся к патогенетической терапии алкогольной болезни и чаще рассматриваются практическими наркологами как вспомогательные.

Подавляющее большинство результатов по экспериментальному изучению алкоголизма были получены при проведении однофакторных или классических экспериментов, где единственный варьирующий фактор – алкоголь.

Переноса алкоголизацию на реалии современного общества, следует отметить, что она часто наслаивается на такие сопутствующие факторы как стресс, гиподинамия, никотин, отклонения пищевого поведения, экологически неблагоприятные факторы, воздействие разнообразных ксенобиотиков и лекарственных средств, сопутствующая соматическая патология.

Все эти сложные сочетания не принимаются во внимание при проведении классических однофакторных экспериментов. С нашей точки зрения, актуально моделирование сочетанного воздействия хотя бы двух наиболее часто встречающихся факторов:

- алкоголь + гиподинамия;
- алкоголь + стресс;

алкоголь + голодание;
алкоголь + морфин и другие.

Преимущество данного подхода заключается в возможности детально изучить патохимические, морфологические, функциональные последствия алкогольной интоксикации разной степени выраженности и длительности. Но приведенный выше анализ патогенеза алкоголизма, с одной стороны, а также многочисленный поток самых разных социальных, профессиональных, экологических, психологических факторов, наслаивающихся на алкоголизацию, с другой, указывают на более корректное использование в данном случае многофакторных экспериментов.

В настоящее время на кафедре биохимии ГрГМУ выполняется ряд диссертационных работ по изучению метаболических отклонений при ряде таких двухфакторных воздействий:

- И. М. Величко – Нейромедиаторные отклонения при комплексной интоксикации этанолом и морфином.
- А. Е. Мамедова – Состояние нейромедиаторных систем головного мозга при алкогольной интоксикации на фоне гиподинамии.
- К. В. Архутич – Направленность нейромедиаторных изменений в разных структурах головного мозга при алкогольной интоксикации и голодании.

Внедрение многофакторного экспериментального подхода при моделировании алкоголизма имеет, в определенном смысле, революционное значение, так как позволяет учитывать реально существующее сочетание алкоголя с другими факторами. Это в свою очередь будет научной основой к более дифференцированной оценке эффектов алкоголизации в конкретных клинических условиях, что позволит персонализировать диагностику и корригирующую терапию наркологических пациентов [3].

Большое количество результатов, полученных в разнообразных экспериментальных моделях, нашло отражение в многочисленных журнальных статьях и ряде монографий.

Так, сотрудниками Гродненского государственного медицинского университета за последние годы были изданы следующие монографии:

– С. В. Лелевич: Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации – Гродно, 2015. – 252 с.

– С. В. Лелевич: Метаболические механизмы алкогольной интоксикации – Lambert Academic Publishing, 2017. – 160 с.

– С. В. Лелевич, В. В. Лелевич: Алкоголь и углеводный обмен – Гродно: ГрГМУ, 2018. – 140 с.

– В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая: Алкоголь и мозг – Гродно: ГрГМУ, 2019. – 244 с.

– С. М. Зиматкин: Окисление алкоголя в мозге – Гродно: ГрГМУ, 2006. – 189 с.

– С. М. Зиматкин: Альдегиддегидрогеназы мозга и их роль в патогенезе алкоголизма – Гродно: ГрГМУ, 2008. – 308 с.

– С. М. Зиматкин, Н. А. Оганесян, Ю. В. Киселевский: Ацетонзависимые механизмы толерантности к этанолу – Гродно, ГрГМУ, 2010. – 252 с.

– С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь: Алкогольный синдром плода – Гродно: ГрГМУ, 2014. – 208 с.

Таким образом, г. Гродно – известный международный научный центр по экспериментальному изучению алкоголизма. Данные исследования проводятся в лабораториях Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси и Гродненского государственного медицинского университета уже в течение 50 лет. Научными результатами данного направления стала защита 9 докторских и более 25 кандидатских диссертаций, издание 18 монографий и многочисленных журнальных статей в отечественных и зарубежных журналах, проведение в г. Гродно 6 всесоюзных и международных научных форумов, участие гродненских ученых в многочисленных международных конференциях и симпозиумах.

К настоящему времени отработан и давно используется в экспериментальной практике целый ряд моделей, воспроизводящих разные варианты воздействия алкоголя на организм. Это позволило накопить большое количество результатов, отражающих изменения метаболических,

морфологических, функциональных параметров при алкогольной интоксикации. Однако это не привело к формированию единой для экспериментаторов и клиницистов патогенетической схемы возникновения и формирования алкогольной болезни. Такая данность указывает на необходимость дальнейшего движения в плане накопления новой информации и ее интегрального осмысления.

ГЛАВА 2

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ И ЕЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Моделирование такого многофакторного заболевания, как алкоголизм, в эксперименте на животных представляет значительную проблему. Существенной причиной, которая способствует развитию этого заболевания служат факторы социального порядка, моделирование которых на животных не представляется возможным. В то же время биологическая основа действия алкоголя на организм человека и животных в основном идентична и может быть базой моделирования в эксперименте.

Многочисленность существующих направлений изучения алкоголизма определяет значительную важность выбора правильного методологического подхода к изучению данной проблемы. Не отрицая общественного положения, согласно которому результаты, полученные в модельных условиях, не отражают всех аспектов нарушений в целом организме, следует особо подчеркнуть, что именно моделирование сложных процессов в эксперименте — единственно возможный путь, позволяющий оценить значение отдельных биологических структур в развитии патологии.

Обобщая проводимые экспериментальные и клинические исследования в области алкоголизма, можно заключить, что целостность и системный характер научной разработки проблемы могут быть обеспечены при наличии методологии, базирующейся на эмпирически и теоретически адекватной концепции природы изучаемого феномена, его исходной модели.

Исследование патогенеза алкоголизма с использованием разнообразных методических подходов делает возможным выявление существенных биологических факторов заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, изменений в сфере модуляции и медиации нервных импульсов в ЦНС и некоторых других факторов. Подобный комплексный подход позволяет более дифференцированно оценить вклад тех или иных систем организма в развитие патологического процесса.

В последние несколько десятилетий предложен и активно разрабатывается целый ряд экспериментальных моделей разных форм алкоголизации или ее осложнений [4].

При моделировании элементов алкоголизма в опытах на животных должны соблюдаться несколько стратегических критериев:

1. Потребление алкоголя животными должно определяться его фармакологическими свойствами, а не пищевой ценностью и осуществляться добровольно.

2. При длительном приеме алкоголя к нему развивается толерантность.

3. Отмена этанола после длительной алкоголизации должна сопровождаться поведенческими и биохимическими отклонениями, аналогичными таковым у человека при «синдроме отмены алкоголя».

4. Длительная алкоголизация должна сопровождаться типичной органной патологией (печень, ЦНС, нейропатии, миопатии и др.).

Современные представления о патогенезе влечения к алкоголю у пациентов с алкогольной зависимостью базируются не только на клинических наблюдениях, но и на достаточно обширной платформе экспериментальных исследований. В них использовались самые разные методологические подходы, модельные ситуации, связанные с влечением к алкоголю и его воздействием на организм, большое количество физиологических, биохимических, морфологических изучаемых параметров [5].

Расшифровка механизмов мотивации к употреблению алкоголя – одна из основных задач в современной наркологии. В классическом понимании мотивация – это психическая сила, лежащая в основе направленности, интенсивности и устойчивости поведения. Выделяют несколько важнейших видов мотиваций: мотивации, обусловленные потребностями человека (голод, жажда, сон и др.), социальные мотивации (близость с другими, власть, агрессия), мотивации достижения и другие. По мнению некоторых исследователей [6], термин «первичная патологическая мотивация употребления алкоголя» – часть понятия «патологическое влечение». Выделяют несколько групп мотивов

потребления алкоголя – социально-психологические, псевдокультурные, личностные, гедонистические, атарактические, собственно патологические. Другие авторы выделяют две основные мотивации потребления психоактивных веществ, к которым относится и алкоголь, – экспериментирование и восполнение собственной дефицитарности [7]. К настоящему времени не вызывает сомнений, что в патогенезе алкогольной зависимости наряду с психолого-психиатрическими значительную роль играют и сугубо биологические компоненты.

Изучение разных аспектов этих биологических компонентов проводится достаточно давно, в результате получен обширный фактологический материал. Его анализ и обобщение привело к дискуссионному обсуждению проблемы – с какими конкретными генами связана предрасположенность к алкоголизму, или какими биологическими маркерами она может определиться? Исследования в этом плане стихийно разделились на несколько направлений, проводимых в разных научных учреждениях со своей специализацией. На экспериментальных животных было показано, что предпочтительное потребление алкоголя детерминируется не одним, а несколькими генами, их консолидированная активность определяет конечный результат [8]. Это подчеркивает актуальность изучения биохимической гетерогенности особей с разной алкогольной мотивацией.

Путем генетической селекции получены инбредные линии экспериментальных животных, предпочитающих воду или этанол в условиях свободного выбора. Однако метод выведения этих линий, связанный с длительным контактом их с этанолом, не позволяет дифференцировать генетически обусловленные и искусственно вызванные этанолом особенности метаболизма. Учитывая это, в Гродненской биохимической школе под руководством академика АН БССР Ю. М. Островского был применен оригинальный метод отбора животных по признаку предпочтения этанола или воды, основанный на минимальном контакте с этанолом [8]. Каждую крысу из используемых в отборе помещали в индивидуальную клетку, содержащую две поилки – с водой и 5% раствором этанола. В условиях обычного питания и свободного выбора регистрировали количество выпитой

жидкости за 48 часов. В результате разного характера потребления жидкости выделяли 2 группы крыс: предпочитающие воду (ПВ) и предпочитающие этанол (ПЭ). Такой отбор проводили еще дважды, с интервалом в две недели. Крыс, изменяющих характер предпочтения той или иной жидкости в последующих сериях отбора, исключали из эксперимента. В среднем группы особей ПВ и ПЭ составляли 7-10% от общей популяции. В дальнейшем на этих полярных группах был изучен их метаболический статус по широкому спектру показателей как в интактном состоянии, так и при алкогольной интоксикации [9].

Острая алкогольная интоксикация

Острая алкогольная интоксикация включает ряд состояний организма, возникающих при однократном введении этанола. По мере увеличения концентрации этанола в крови экспериментальных животных последовательно наблюдаются следующие поведенческие эффекты:

- активация локомоторной активности;
- гипотермия;
- кома;
- смерть [10, 11].

Имеется понятие о средней степени алкогольного отравления у экспериментальных особей (атаксии 1 и 2 по интоксикационной шкале Майхровича). При этом возникают нарушения моторных функций, в том числе потеря координации движений, а также седативные проявления, вплоть до снотворного действия этанола [12].

Анализируя данные разных исследователей в области экспериментальной наркологии, посвященные механизмам токсического действия этанола, можно выделить его прямые и опосредованные эффекты [13-16]. Первые обусловлены его мембранотропным и конформационным действием, а также способностью взаимодействовать с неэтерифицированными жирными кислотами. Один из важнейших механизмов биологического действия этанола – его влияние на биологические мембраны и неспособность специфически взаимодействовать

с рецепторами. Причем это действие неспецифично и реализуется посредством полярного и неполярного взаимодействия с мембранами. Растворяясь в воде и липидах мембран клеток и субклеточных структур, этанол вызывает их флюидизацию – повышение текучести [17-19]. Конформационное действие этанола заключается в его способности непосредственно влиять на конформацию некоторых белковых молекул, прежде всего контрактивных белков, нарушая их способность к нормальному функционированию.

Говоря об опосредованных токсических эффектах этанола, необходимо выделить каскад разнообразных метаболических расстройств, возникающих при его окислении, а также токсические эффекты его метаболита – ацетальдегида [20, 21]. Острая алкогольная интоксикация приводит к накоплению восстановленных эквивалентов в печени, что подтверждается увеличением концентрации НАДН₂. Изменения окислительно-восстановительного состояния пиридиновых нуклеотидов в печени при этом подтверждены многими исследователями [22, 23] и зависят от доз вводимого этанола и времени после его введения.

В патогенезе алкогольных интоксикаций и танатогенезе алкогольных отравлений важное значение имеют нарушения разнообразных функций головного мозга. Действие этанола на ЦНС имеет фазовую специфику: в малых дозах он обладает стимулирующим эффектом, в высоких – оказывает общее угнетающее влияние на сенсорно-двигательный аппарат. Это, в частности, связано с быстрым поступлением этанола через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в мозг. Прохождение алкоголя через ГЭБ приводит к нарушениям его регуляторной и защитной функций, связано с прямым воздействием этанола на эндотелиальную стенку микрокапилляров мозга.

Способность головного мозга окислять этанол выражена весьма незначительно. Метаболические нарушения в мозговой ткани при алкогольной интоксикации нельзя объяснить прямыми последствиями биотрансформации этанола, как это отмечается, например, для печени. Однако сдвиги редокс-состояния в головном мозге могут быть обусловлены окислением ацетальдегида, транспортируемого кровью из печени и окисляемого до ацетата под действием альдегиддегидрогеназы.

При острой алкогольной интоксикации выявлено усиление дофаминергической проводимости в некоторых регионах головного мозга, что сопровождается повышением концентрации экстраинаптического дофамина. При проведении позитронно-эмиссионной томографии было показано, что однократный прием этанола сопровождается усиленным выделением дофамина в стриатуме [24, 25].

Возможно, непосредственная причина повышения уровня дофамина в ЦНС при острой алкогольной интоксикации – прямое возбуждение этанолом дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки. В опытах *in vitro* показано активирование дофаминергических нейронов в данной области при однократном введении этанола (20-230 мМ) [26]. По данным других авторов, активация этанолом дофаминергических нейронов может происходить через его взаимодействие с ГАМК_A-ергическими ионотропными рецепторами [27-31].

Однократное введение этанола в организм приводит к увеличению восстановительных эквивалентов в печени, что проявляется ростом стационарного содержания здесь НАДН₂. Сообщается о разнонаправленном влиянии острой алкогольной интоксикации на активность ряда ферментов гликолиза и глюконеогенеза в печени, что связано с изменениями концентраций гормонов в сыворотке крови [32, 33].

Обобщая описанные выше данные, можно отметить, что острая алкогольная интоксикация приводит к многочисленным нарушениям метаболизма в органах и тканях. Степень их выраженности определяется функциональным состоянием организма, дозами и способом введения алкоголя, а также временем экспозиции. Данные о метаболических сдвигах, вызванных однократным введением этанола, должны рассматриваться как основа патогенетического подхода при разработке методов целенаправленной метаболической коррекции этого состояния.

Существует ряд подходов в экспериментальном моделировании острой алкогольной интоксикации. Чаще всего при этом используется два способа разового введения растворов этанола животным:

- 1) внутрижелудочный;
- 2) внутрибрюшинный.

Этанол при этом чаще всего вводят в виде 20-25% раствора, а дозы вводимого ПАВ делятся следующим образом:

- малые: ≈ 1 г/кг;
- средние: 2-3 г/кг;
- большие (токсические): > 5 г/кг.

Время экспозиции при этом составляет от 30 минут до одного часа.

Многолетний собственный опыт работы в области экспериментальной наркологии позволил остановиться на следующем способе моделирования острой алкогольной интоксикации. Опыты проводились на белых беспородных крысах-самцах, массой 180-220 г. Перед декапитацией все животные 12 часов содержались без пищи при свободном доступе к воде. Выбор количества вводимого алкоголя был обусловлен имеющимися представлениями о малых, средних и больших дозах, с одной стороны, и задачей выяснения дозозависимых эффектов этанола, с другой. Особям первой экспериментальной группы (контроль) внутрижелудочно вводили 1 мл физиологического раствора NaCl, второй группы – 25% раствор этанола в дозе 1 г/кг, третьей – раствор этанола в дозе 2,5 г/кг, четвертой – раствор этанола в количестве 5 г/кг массы тела. Декапитацию производили через 1 час после введения этанола и физиологического раствора.

Данный экспериментальный подход позволил, в частности, исследовать особенности функционального состояния основных нейромедиаторных систем в разных отделах головного мозга, а также состояние углеводно-энергетического обмена в печени и скелетной мускулатуре крыс [34-41].

Хроническая алкогольная интоксикация

Хроническая алкогольная интоксикация оказывает многогранное влияние на организм [10]. В первую очередь это действие на нейромедиаторные системы головного мозга, что сопровождается формированием синдрома зависимости; во-вторых, этанол токсически влияет практически на все внутренние органы и ткани, в-третьих – это влияние

алкоголизации родителей на детей [42-44]. Хорошо известно, что любое нарушение нейropsychического статуса, являясь результатом сложнейшей интегративной деятельности мозга, не может регулироваться какой-либо одной нейромедиаторной системой. Поэтому только комплексный подход, учитывающий состояние нейромедиаторов и других химических модуляторов нервной активности, позволит подойти к пониманию нейрoхимических основ формирования и развития алкоголизма.

Хроническая алкогольная интоксикация оказывает влияние на функции основных нейромедиаторных систем головного мозга – дофаминергической, серотонинергической, адренергической, ГАМК-ергической, глутаматергической, холинергической и опиоидной [10]. При оценке длительного действия этанола необходимо учитывать его способность модулировать структурно-метаболические комплексы мозга [45]. Выявлена способность этанола влиять на энергообмен, функциональное состояние генома, пластические процессы, биологические мембраны. Нарушения функционального состояния нейромедиаторных систем при длительном воздействии алкоголя формируют разные виды отклонений поведения, в том числе связанных с изменением влечения к алкоголю, а структурно-функциональные нарушения нейромедиаторных систем головного мозга являются важными элементами механизмов толерантности/сенситизации к этанолу [46, 47].

Экспериментально установлено, что нарушения функционального состояния нейромедиаторных систем головного мозга играют ключевую роль в формировании признаков алкогольной интоксикации и развитии синдрома зависимости [10]. Нейрoхимическое следствие длительной алкоголизации – дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы головного мозга, затрагивающая в основном лимбические структуры. Хроническое потребление этанола приводит к стабилизации содержания норадреналина и дофамина в среднем мозге и гипоталамусе на несколько сниженном уровне с одновременным повышением содержания продуктов их распада.

Хроническая алкогольная интоксикация оказывает непосредственное влияние на ГАМК-ергическую передачу, ослабляя ее, что является следствием трансформации

ГАМК-_A рецепторного комплекса, связанной со структурными вариациями субъединиц ГАМК-_A рецептора на уровне РНК и снижением его чувствительности к эндогенным лигандам. Усиление алкоголем процессов торможения, опосредуемое через ГАМК-_A рецепторы, происходит не во всех областях и не во всех типах клеток в пределах одной области. В этой связи в нейробиологии было предложено понятие «критической массы нейронов», активация которых необходима для проявления того или иного эффекта.

Доказана важная роль дисфункции центральной серотонинергической системы в патогенезе алкогольной зависимости. Известно, что при хронической алкогольной интоксикации значительно снижается уровень серотонина в разных отделах головного мозга [48].

Большое количество висцеральных нарушений, развивающихся в организме под влиянием хронической алкогольной интоксикации, играет важную роль в клиническом течении алкоголизма и его осложнений [49]. Именно патологии печеночной ткани отводится одно из ведущих мест при длительном поступлении алкоголя в организм. В патогенезе алкогольной болезни печени (АБП) ключевое значение имеет окислительный стресс, обусловленный генерацией активных форм кислорода. При АБП отмечается накопление липидов с усилением их свободнорадикального окисления, накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и формированием некроза печеночных клеток [50].

Выделяют несколько путей, приводящих к усилению свободнорадикальных процессов при АБП. Так, при хронической алкогольной интоксикации активируется монооксидазный тип окисления с участием цитохромов P450 и b5. Важная особенность функционирования этого пути – образование активных форм кислорода – супероксидного анион-радикала и перекиси водорода [51, 52]. Свободные радикалы активируют реакции ПОЛ, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухолей. Продукты ПОЛ, фактор некроза опухолей и интерлейкин-6 – активаторы stellatных клеток. Их стимуляция сопровождается повышенной нагрузкой компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза,

а при длительном персистировании процесса – цирроза печени. На фоне повышенного образования активных форм кислорода при АБП ослабляется антиоксидантная система в результате истощения в клетке ее компонентов и увеличения способности мембран к ПОЛ [53].

Длительное злоупотребление алкоголем приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации витаминов А и Е, а также глутатиона. При дефиците витамина Е, как важного фактора антиоксидантной защиты, активируются процессы ПОЛ, недостаток витамина А способствует повреждению лизосом, а снижение уровня глутатиона ведет к нарушению функций митохондрий и делает клетку более чувствительной к апоптозу [54]. Способствующий гибели гепатоцитов фактор при алкогольной интоксикации – нарушение окислительного фосфорилирования вследствие активации ПОЛ, что сопровождается формированием энергетического дефицита. Окислительный стресс, индуцированный длительной алкоголизацией, активизирует свободнорадикальное окисление белков и комплексов липидов с ними. Кроме того, хроническая алкогольная интоксикация усиливает катаболизм печеночных белков [55], что связывают с образованием активных форм кислорода системой цитохрома CYP1.

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация приводит к нарушениям функционирования основных нейромедиаторных систем головного мозга, а также к патохимическим сдвигам в периферических органах и тканях. Выраженность метаболических нарушений при этом определяется сроками алкоголизации, а также дозами и способами введения этанола в организм [10].

При разных способах моделирования хронической алкогольной интоксикации раствор этанола предлагается в возрастающей концентрации (10-30%) в качестве единственного источника жидкости. Сроки при этом колеблются от нескольких дней до нескольких месяцев.

Другой способ хронической алкоголизации экспериментальных животных заключается в использовании жидких диет, содержащих до 36% по калоражу алкоголя.

Количество потребляемого при этом этанола составляет 7-15 г/кг в сутки.

К особенностям данного способа можно отнести:

1. Быстро формируется физическая зависимость.
2. Контроль всех пищевых факторов.
3. Неадекватность изокалорийной замены алкоголя на углеводы.
4. Неоднородность поведения животных.
5. Со временем снижается ежесуточное количество потребляемого этанола.

Ингаляционный метод алкоголизации представляет собой достаточно быстрый способ формирования физической зависимости, а внутрижелудочное введение этанола в разных экспериментальных моделях предполагает длительность экспериментов, как правило, до 30-45 суток с суточной дозой этанола в 5-7 г/кг.

Обобщая информацию об экспериментальном моделировании хронической алкогольной интоксикации, необходимо отметить, что с целью изучения алкогольной зависимости и ее висцеральных осложнений используют разные подходы [56]. Они различаются особенностями употребления алкоголя (в условиях свободного выбора или принудительное), способами его введения (с жидким пищевым рационом или водой, через внутрижелудочный зонд или вдыхание паров раствора этанола, через оперантно обусловленный доступ и др.), периодичностью приема (непрерывный или прерывистый), а также длительностью и тяжестью интоксикации.

Одна из классических экспериментальных моделей ХАИ – свободное потребление алкоголя, что позволяет животному выбирать между водой и раствором этанола (как правило, от 5 до 15 об/%). Этот метод, называемый также двухбутылочным тестом, используют для отбора животных, предпочитающих или отвергающих алкоголь. Однако он не вполне подходит для изучения висцеральных нарушений при алкогольной интоксикации, так как в общей группе крыс имеются большие вариации в потребляемой дозе алкоголя, а степень токсической нагрузки при этом обычно невелика [57].

Степень токсического воздействия хронической алкогольной интоксикации на метаболические процессы в организме экспериментальных животных можно унифицировать с помощью методов непрерывного принудительного потребления алкоголя. Они, как правило, воспроизводятся в течение четырех и более недель на мелких грызунах. В этот период животные получают 10-15% раствор этанола интрагастрально через зонд или потребляют его как единственный источник жидкости.

Согласно другому принципу, алкоголь входит в состав сбалансированного жидкого рациона питания, в котором на его долю приходится порядка 30% от общего количества потребляемых калорий, например, в этанол-содержащих диетах *Lieber-De Carli* [58] или *AIN-93* [59].

К недостаткам первой модели принудительной алкоголизации можно отнести высокую стрессогенность процедуры зондирования и риск повреждения пищевода. Прием раствора алкоголя как единственного источника жидкости создает риск обезвоживания, так как животных отвращает его вкус. При использовании жидких пищевых диет концентрация этанола в крови не достигает высоких значений. Кроме того, необходимость ежедневного приготовления рациона увеличивает трудоемкость эксперимента.

Для увеличения токсической нагрузки в экспериментальных исследованиях часто используют инбредные линии крыс и мышей, отличающиеся высоким уровнем потребления алкоголя. Путем скрещивания двух разных линий мышей, предпочитающих алкоголь, вывели линию НАР (*high-alcohol-preferring*), которая характеризуется добровольным употреблением до 25 г этанола на кг веса в сутки и его концентрацией в крови более 250 мг/дл [60].

Вместе с тем использование высокоинбредных линий экспериментальных животных создает риск отбора генотипов с особыми характеристиками, которые будут существенно отличаться от фенотипов общей популяции.

Одним из наиболее эффективных методов непрерывной (хронической) алкогольной интоксикации можно считать помещение животных в специальные камеры, где они дышат парами этанола. В ходе такого ингаляционного воздействия на крыс в течение 4 недель при концентрации этанола в воздухе

от 7 до 35 мг/л его содержание в крови составляет от 150 до 400 мг/дл [61]. Для поддержания стабильно высокой концентрации алкоголя в крови (в пределах 150-200 мг/дл) при вдыхании его паров животным могут вводить ингибитор алкогольдегидрогеназы – пиразол, что сокращает срок формирования физической зависимости и увеличивает степень воздействия токсина на организм [62].

Собственный многолетний опыт работы в экспериментальной наркологии позволил остановиться на моделировании хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) с реализацией двух экспериментальных вариантов. В первом из них ХАИ моделировали путем внутрижелудочного введения 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг 2 раза в сутки в течение семи (2 группа), 14 (3 группа), 21 (4 группа) и 28 суток (5 группа). Контрольным особям (1 группа) интрагастрально вводили эквивалентное количество физиологического раствора хлорида натрия [10].

Второй вариант экспериментального моделирования ХАИ отличался сроками введения этанола. При этом были использованы 25 животных, разделенных на три группы: особям группы 1 (контроль) внутрижелудочно вводили 0,9% раствор хлорида натрия 2 раза в сутки, животные группы 2 получали 25% раствор этанола в течение 14 суток, а группы 3 – в течение 29 суток. Декапитацию производили через 1 час после введения этанола и физиологического раствора.

В этих экспериментальных моделях получены новые данные о влиянии хронической алкогольной интоксикации на важные метаболические процессы в организме [63-69].

Алкогольный абстинентный синдром

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) или, как его еще называют в экспериментальной наркологии, – синдром отмены, постинтоксикационный синдром – это симптомокомплекс соматических, неврологических и психопатологических расстройств, возникающих при прекращении потребления алкоголя. Синдром отмены – наиболее достоверный диагностический признак хронического алкоголизма, а также одна из причин возникновения его тяжелых осложнений, таких как

острые психозы, судорожные припадки и соматические расстройства во многих органах [10, 70]. Внешняя симптоматика проявлений постинтоксикационного синдрома сопряжена с выраженными метаболическими нарушениями в организме, нейрохимическим отклонением при этом отводится особо важная роль [71, 72]. Установлено [73], что в числе недостаточно изученных в патогенезе ААС – биохимические аспекты данного состояния.

Максимальная выраженность симптоматики при синдроме отмены этанола отмечается через 14-20 часов после прекращения поступления алкоголя и может рассматриваться как своеобразное проявление стрессорной реакции. Формирование признаков алкогольного абстинентного синдрома связывают с начальным снижением и последующим повышением чувствительности рецепторов норадреналина, нарушением транспорта катионов, снижением концентрации калия, кальция и магния в крови, а также в ликворе [10].

Обобщая результаты исследований о нейрохимических аспектах формирования признаков синдрома отмены алкоголя [74], можно выделить четыре основных механизма развития данного состояния:

- 1) неспецифическое изменение биологических мембран клеток головного мозга при поступлении алкоголя;
- 2) специфическое изменение мембран определенных рецепторных зон;
- 3) специфическое изменение ферментных систем, участвующих в транспорте ионов, метаболизме нейромедиаторов и других субстратов;
- 4) изменение функционального состояния нейромедиаторных систем, включая синтез новых рецепторных лигандов, образующихся под действием этанола.

Известный в области экспериментальной наркологии специалист И. П. Анохина и соавт., обосновывая ведущую роль нарушений дофаминергической нейромедиаторной системы в стволовых и лимбических структурах мозга в патогенезе алкоголизма, отмечают, что при длительном введении этилового спирта в организм развивается дефицит дофамина [75].

При постинтоксикационном синдроме нарушается также обмен и других нейромедиаторов. Так, прекращение поступления этанола после интенсивной алкоголизации вызывает достоверные сдвиги в катаболизме ГАМК и ряде отделов мозга и печени, причем на третьи и седьмые сутки после отмены в головном мозге и печени происходит угнетение активности обоих ГАМК-катаболизирующих ферментов на фоне повышения (в мозжечке) и снижения (в печени) концентраций субстратов ГАМК-трансаминазной реакции.

В головном мозге данный эффект можно объяснить уменьшением компенсаторной роли ГАМК-шунта как дополнительного источника субстратов для цикла Кребса. Учитывая множественность функций неспецифической ГАМК-трансаминазы в ткани печени, можно предположить, что наблюдаемые изменения при отмене алкоголя свидетельствуют об угнетении утилизации не только ГАМК, но и других ее метаболитов [10].

Алкогольный постинтоксикационный синдром приводит к нарушению функциональной активности и других важных нейромедиаторных процессов в ЦНС, в частности серотонинергической нейротрансмиссии [76].

Важный аспект в формировании признаков развития синдрома отмены этанола – наличие многочисленных биохимических изменений в большинстве органов и тканей, что определяет тяжесть клинического состояния пациентов [73]. Это рассматривается как пример тяжелого эндотоксикоза с накоплением ацетальдегида, который и вызывает токсические эффекты [77]. Характер метаболических сдвигов при постинтоксикационном синдроме свидетельствует о серьезных изменениях преимущественно катаболической направленности, что подтверждается сдвигами уровней субстратов (общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины и др.), а также активности ферментов (АсАТ, АлАТ и ГГТП). При этом у пациентов с ААС проявляются симптомы окислительного стресса – повышение содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке и эритроцитах, а также снижение антиоксидантных свойств крови [78]. Повышение активности каталазы крови в данных условиях свидетельствует, с одной стороны, о гемолизе эритроцитов или

разрушении клеток печени, с другой – об активации процессов оксидативного стресса.

Рядом исследователей установлено, что алкогольный абстинентный синдром сопровождается серьезными нарушениями со стороны иммунитета, особая роль при этом принадлежит клеточному звену, которое определяет не только тяжесть, но и прогноз заболевания [79-81]. Определенный интерес в данном случае проявляется к врожденным факторам защиты – фагоцитозу, осуществляемому макрофагами и нейтрофилами, как филогенетически наиболее древнему механизму защиты от проникновения в организм инородных частиц.

Хорошо известно, что фагоцитоз включает многообразие тонких межклеточных взаимодействий, а также секрецию широкого спектра цитокинов, ферментов, активных метаболитов кислорода, интерферонов, а также простагландинов [82, 83]. Вместе с тем у пациентов с синдромом отмены этанола выявлены серьезные нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов, которые проявляются увеличением их метаболической деятельности и снижением поглотительной функции. Наиболее выраженные изменения при этом отмечались на ранних сроках абстиненции (первые-третьи сутки), а к концу ее недельного срока не происходило полной нормализации данных нарушений.

Обобщая сказанное выше, необходимо отметить, что ААС представляет собой тяжелое клиническое проявление алкоголизма, которое сопровождается выраженными нейрохимическими нарушениями в головном мозге и тяжелым метаболическим дисбалансом в периферических органах и тканях. Вместе с тем при наличии достаточно большого количества экспериментальных и клинических работ, изучающих спектр метаболических нарушений на фоне постинтоксикационного синдрома, не вполне понятной остается динамика этих нарушений в ранние и отдаленные сроки данного состояния [6, 44, 73].

Наиболее значимые исследования нейроадаптационных механизмов, лежащих в основе ААС, стали возможны только в начале 70-х годов прошлого века, когда были разработаны модели физической зависимости и синдрома отмены алкоголя при форсированном введении этанола лабораторным животным [84]. До этого доклинические исследования были сосредоточены на

оценке предпочтения алкоголя у лабораторных животных, которые потребляли его добровольно. Из-за ограниченного потребления алкоголя и быстрой его элиминации из кровотока такие модели редко воспроизводили абстинентный синдром. Следовательно, любые полученные данные о нейрохимических процессах не могли быть связаны с тяжестью или продолжительностью синдрома отмены. Определяющим шагом в развитии адекватной модели оказалось использование «принудительного» или форсированного введения алкоголя.

Ряд моделей алкогольного абстинентного синдрома характеризуются тем, что экспериментальные животные получают доступ только к жидкой диете, содержащей этанол, или только к раствору этанола без доступа к воде [85, 86]. В других моделях реализуется постоянное пребывание экспериментального животного в изолированной камере, куда непрерывно поступают пары спирта [87], обеспечивая тем самым непрерывную интоксикацию или многократные внутрижелудочные инъекции раствора этанола в течение 1-2 недель.

Разработаны модели формирования синдрома отмены алкоголя и при более коротком периоде введения. Так, в 1975 г. E. Majchowicz и коллеги предложили вводить крысам 25% раствор этанола в течение 4 дней с интервалом 8 ч в дозе 15 г/кг в сутки [88]. При этом введение высоких суточных доз этанола может сопровождаться 10% смертностью, что с биоэтической точки зрения не совсем оправдано. Соблюдение схемы эксперимента сопровождается также постоянной коррекцией последующей дозы этанола в зависимости от состояния экспериментального животного, что в условиях скрининга представляется весьма трудоемким.

На сегодняшний день один из самых распространенных методологических подходов к оценке фармакологической активности тестируемых лекарственных средств *in vivo* – моделирование алкогольной абстиненции при форсированном (в течение 1-2 недель) интрагастральном введении этанола крысам [89]. При этом реализуется принудительное введение крысам 25% раствора этанола в дозе 5 г/кг ежедневно в течение 14 дней. Контрольной группе вводят воду по соответствующей схеме и в надлежащем объеме. Интактных животных при этом

содержали в аналогичных условиях, но внутрижелудочное введение не проводили.

Через сутки после последнего введения этанола у экспериментальных животных проводили оценку индивидуального поведения с учетом ориентировочно-исследовательского, эмоционального, стереотипного и двигательного компонентов в тесте «открытое поле». Затем оценивали реакцию «вздрагивание» при предъявлении звукового сигнала («стартл-реакция») по балльной системе. Через 48 ч после отмены алкоголя осуществляли мониторинг изменения систолического артериального давления (САД). После этого экспериментальных животных подвергали плановой эвтаназии для определения биохимических показателей в плазме крови.

Оценка индивидуального поведения крыс в эксперименте проводится через сутки после последнего введения этанола с учетом ориентировочно-исследовательского, эмоционального, стереотипного и двигательного компонентов по поведенческому атласу для грызунов [90].

В тесте «открытое поле» оцениваются следующие показатели:

- 1) количество свободных и пристеночных стоек;
- 2) количество мочеиспусканий и дефекаций;
- 3) встряхивание;
- 4) птоз;
- 5) тремор.

Метод оценки реакции «вздрагивание» при предъявлении звукового сигнала («стартл-реакция») – данная процедура позволяет сопоставить влияние тестируемого препарата на характер поведенческой реактивности животных к внешней звуковой стимуляции в период алкогольной абстиненции. Тестирование проводится сразу после теста «открытое поле». Используется установка «Стартл» с параметрами звукового сигнала в 120 дБ, 240 Гц, продолжительность 50 мс [91]. Реакцию животных оценивают в баллах, где 0 – видимое отсутствие реакции; 1 – замирание; 2 – вздрагивание; 3 – прыжок.

Для мониторинга изменений у крыс во время синдрома отмены алкоголя, через 48 ч после последнего введения этанола проводится измерение артериального давления и частоты

сердечных сокращений (ЧСС) неинвазивным методом при помощи прибора для измерения артериального давления у лабораторных животных (AD Instruments ML 125 NIBP (Non-Invasive Blood Pressure), Австралия). Измерение артериального давления выражается как среднее значение, которое состоит из результатов двух сессий (по 5 измерений в каждой), разделенных между собой 5-минутным интервалом.

Наши многолетние исследования в данной области позволили остановиться на моделировании алкогольного абстинентного синдрома по *E. Majchowicz* в собственной модификации путем внутрижелудочного введения 25% раствора этанола 2 раза в сутки, по 5 г/кг в течение пяти суток с последующей отменой. Животных декапитировали через 3 часа (2 группа), одни (3 группа), трое (4 группа) и семь суток (5 группа) после последнего введения алкоголя. Контрольным особям (1 группа) внутрижелудочно вводили эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

Данная экспериментальная модель позволила получить новые научные данные о влиянии синдрома отмены алкоголя на нейромедиаторные процессы в головном мозге, а также на углеводно-энергетический обмен в периферических органах и тканях [92-101].

Многофакторные эксперименты при моделировании алкогольной интоксикации

Подавляющее большинство результатов по экспериментальному изучению алкоголизма были получены при проведении однофакторных или классических экспериментов, где единственный варьирующий фактор – алкоголь. Преимущество данного подхода заключается в возможности детально изучить патохимические, морфологические, функциональные последствия алкогольной интоксикации разной степени выраженности и длительности [10, 21, 57]. Но приведенный выше анализ патогенеза алкоголизма, с одной стороны, а также многочисленный поток самых разных социальных, профессиональных, экологических, психологических факторов, наслаивающихся на алкоголизацию, с другой, указывают на более корректное использование в данном случае многофакторных экспериментов [3].

В сложных системах факторы воздействуют на изучаемый объект не изолированно и не независимо друг от друга, как это предполагала концепция классического эксперимента, а довольно сложным, взаимосвязанным способом. Они зачастую сцеплены между собой таким образом, что попытка варьировать одну независимую переменную автоматически приводит к некоему изменению и других факторов. Кроме того, исследователя может интересовать действие не изолированных факторов, которые в реальности не встречаются, а именно влияние разных возможных комбинаций факторов. Используя соответствующие схемы и обрабатывая данные по особым статистическим методикам, позволяющим изучить эффективность совместного полифакторного воздействия (методики дискриминантного анализа), исследователь получает картину, отражающую вклад каждого фактора в изменяющихся условиях. В итоге экспериментатор имеет возможность изучить самые сложные комбинации факторов.

Переноса алкоголизацию на реалии человеческой популяции, следует отметить, что она часто наслаивается на такие сопутствующие факторы, как стресс, гиподинамия, никотин, отклонение пищевого поведения, экологически неблагоприятные факторы, воздействие разнообразных ксенобиотиков и лекарственных средств, сопутствующая соматическая патология. Все эти сложные сочетания не принимаются во внимание при проведении классических однофакторных экспериментов. С нашей точки зрения, актуально моделирование сочетанного воздействия хотя бы двух наиболее часто встречающихся факторов: алкоголь + гиподинамия, алкоголь + стресс, алкоголь + голодание или пищевая нагрузка. Учитывая их распространенность в современном обществе и возможность экспериментального воспроизведения, моделирование алкоголизма приобретает новое, более реалистичное звучание. Такой экспериментальный подход позволит выявить ранее неизвестные сведения о сложных взаимодействиях этих факторов при их сочетанном действии на организм. Они могут выражаться в потенцировании действия, синергизме, антагонизме или других, более сложных взаимоотношениях [4].

Внедрение многофакторного экспериментального подхода при моделировании алкоголизма имеет в определенном смысле революционное значение, так как позволяет учитывать реально существующее сочетание алкоголя с другими факторами. Это в свою очередь будет научной основой для более дифференцированной оценки эффектов алкоголизации в конкретных клинических условиях, что позволит персонализировать диагностику и корректирующую терапию наркологических пациентов.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖИВОТНЫХ С РАЗНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ МОТИВАЦИЕЙ

Моделирование такого многофакторного заболевания как алкоголизм в эксперименте на животных представляет значительную проблему. Существенной причиной, способствующей развитию этого заболевания, служат факторы социального порядка, моделирование которых на животных представляется весьма затруднительным. В то же время биологическая основа действия алкоголя на организм человека и животных в основном идентична и может быть основой моделирования в эксперименте.

Ранее нами отмечалось [2, 4, 102], что изучению отдельных звеньев патогенеза алкоголизма посвящено большое количество исследований. В развитии данного заболевания играют роль многие факторы: генетические, биохимические, социальные, ситуационные, средовые. Естественно, не все они имеют одинаковое значение в формировании патологической картины алкоголизма, их комплексное действие указывает на полиэтиологическую природу его возникновения. Следовательно, алкоголизм – одно из характерных мультифакториальных заболеваний [21, 103, 104]. Это обстоятельство указывает на необходимость исследования патогенеза алкоголизма с использованием разных методических подходов [105, 106, 107].

Важным моментом в области изучения алкоголизма следует считать обнаружение животных, склонных предпочитать растворы этанола воде в условиях свободного выбора [21]. Естественно, что у них нет никаких «социальных» мотиваций потреблять этанол. Данные об особенностях обмена веществ у таких особей поднимают вопрос о существовании биологических (врожденных и приобретенных) факторов склонности к потреблению этанола [108]. Следует отметить, что такой подход не уменьшает значения социального и других аспектов патогенеза заболевания. Просто в комплексном подходе к алкоголизму разным группам этиопатогенетических факторов и воздействий отводится более определенное место. Изучение феномена алкогольного

предпочтения позволяет глубже уяснить суть биологических аспектов проблемы, а также их роли и значимости в патогенезе алкоголизма. Синдром алкогольной мотивации, появляясь одним из первых, становится также самым длительным и трудно устранимым, будучи во многих случаях основной причиной этого заболевания [8]. Конечно, предпочтительное потребление животными алкоголя нельзя полностью приравнять к алкогольной мотивации у человека, последняя более сложна и включает наркоманические компоненты. В то же время на животных, изначально по-разному относящихся к алкоголю, по-разному моделируется алкоголизм [10].

В методологии изучения феномена алкогольной мотивации обозначилось два основных подхода. Первый – использование генетических линий животных с изначально высоким уровнем алкогольной мотивации [108]. На инбредных линиях мышей (C57BL/6; BALB/C; ДВА/2; СЗН/2) и крыс (АА; АНА), различающихся по уровню предпочтения этанола, показана генетическая обусловленность таких классических эффектов алкоголя, как наркогенная активность, уровень потребления, толерантность и физическая зависимость [21]. Линии этих животных различаются по скорости биотрансформации этанола в организме, функционированию отдельных нейромедиаторных звеньев, эндокринному фону, некоторым метаболическим особенностям [8]. Подчеркивается, что использование в качестве биологической модели линий животных со строго ограниченными и фиксированными генетическими различиями весьма перспективно для выявления локусов или генетических детерминант на хромосомах, непосредственно или косвенно определяющих различия в реакции организма на этанол. На взаимосвязь указанных выше функционально-метаболических различий у исследованных генетических линий животных указывает и тот факт, что гены, входящие в состав или тесно сцепленные с главной системой гистосовместимости, контролируют функцию эндокринной системы, уровень специфического рецепторного связывания, эффекты нейромедиаторов и некоторые звенья метаболизма [107].

Однако методика выведения и отбора линий животных с генетически закрепленным предпочтением алкоголя

в определенном смысле ограничивает трактовку полученных результатов [21]. Учитывая, что на выраженность алкогольной мотивации весьма существенное влияние оказывают многие переменные факторы [109], опыты на линейных животных несколько обесцениваются из-за их жесткой детерминированности. Более близкое к реальной ситуации, и поэтому пригодное для изучения предпосылок возникновения алкоголизма – использование животных, отобранных из общей популяции по признаку предпочтения этанола или воды в условиях свободного выбора. В указанных условиях, по существу, учитываются как генетические, так и фенотипические особенности организма. Кроме того, использование специальной методики отбора позволяет исключить метаболические эффекты последствия этанола, используемого в период отбора животных [8].

Для того чтобы интегрально учесть все имеющиеся положительные и негативные особенности обоих методических подходов изучения феномена алкогольной мотивации в эксперименте, нами исследован метаболический статус углеводного и энергетического обмена у обычных нелинейных животных и генетических линий особей с разным уровнем алкогольного предпочтения.

Еще один аспект изучения биологических предпосылок алкогольной мотивации – тканевая локализация метаболических различий у ПВ и ПЭ животных. При значительном количестве работ о метаболической индивидуальности этих животных практически не обсуждаются их тканевые особенности [21, 108].

С учетом разной интенсивности обмена веществ и его специализации в органах и тканях, последние вносят неодинаковый вклад в создание гомеостатического фона в организме. Естественно, не всегда значительные количественные изменения сопряжены с такой же качественной трансформацией. Предпосылка того, что сложные взаимоотношения и взаимодействия метаболитов и этанола, формирующие в конечном итоге состояние метаболического фона, к которому стремится (комфорт) или которого избегает (дискомфорт) индивид, позволяет в первую очередь остановиться на головном мозге и печени. Головной мозг играет особую роль в формировании мотивационных установок, так как интегрально

объединяет всю гамму внутренних и внешних сигналов с индукцией или торможением последних в мотивацию [109]. В этой связи интерес представляют сопряженные с феноменом алкогольного предпочтения метаболические отклонения как в самой нервной системе, так и основные гомеостатические показатели, в формировании которых участвуют периферические органы. Среди последних особое место занимает печень, играющая ключевую роль в углеводном обмене [110]. Тесная метаболическая взаимосвязь этих органов определяется и тем, что глюкоза для мозга – практически единственный источник энергии, за исключением условий продолжительного голодания. Метаболическая активность печени обеспечивает источниками энергии мозг и другие периферические органы. Печень участвует в регуляции уровня гликемии, расщепляя гликоген, в виде которого депонируется глюкоза, или осуществляя глюконеогенез. Вещества, всасываемые в кишечнике, попадают главным образом в печень, что позволяет ей регулировать в крови концентрацию многих метаболитов.

Генетически детерминированные особенности углеводно-энергетического обмена у мышей с разным предпочтением к этанолу

Эксперименты на разных инбредных линиях мышей показали значительную роль генетических различий в проявлении той или иной тенденции к потреблению алкоголя [8, 103]. Это свидетельствует о том, что склонность к алкоголю находится под генетическим контролем, хотя и обнаруживает зависимость от некоторых средовых воздействий. Исходя из данных литературы [21], нами были взяты для исследований мыши линий СВА – с низким уровнем алкогольной мотивации и линии с выраженным C57BL/6 предпочтением к этанолу. При проверке уровня предпочтения в условиях свободного выбора между водой и 10% раствором этанола особи линии СВА потребляли в среднем 90 мл воды и 16 мл 10% раствора этанола на кг массы тела в сутки. Мыши линии C57BL/6 отличаются противоположным соотношением объемов потребляемых жидкостей – 11 мл воды и

145 мл раствора алкоголя на кг массы тела в сутки. То есть мыши СВА относятся к ПВ животным, а C57BL/6 – к ПЭ особям.

Мыши линий СВА и C57BL/6 в интактном состоянии менее разнородны по показателям углеводного обмена в печени в сравнении с крысами ПВ и ПЭ (табл. 3.1 и 3.2). Одинаковый у мышей исследуемых линий профиль гликемии. У линии C57BL/6 отмечается более низкая активность ГЛК в печени. Аналогичная, хотя и более выраженная закономерность, выявлена у крыс ПЭ в сравнении с группой ПВ. Из представленных результатов видно, что пониженная активность ГЛК печени ассоциирует с высоким уровнем алкогольной мотивации, регистрируемом на разном экспериментальном материале. Данный факт может служить основой для разработки одного из диагностических тестов повышенной алкогольной мотивации. Определенные трудности обусловлены тем, что активность ГЛК определяется только в печени и β -клетках островков Лангерганса [5].

Активность других ферментов гликолиза не различается между исследуемыми линиями в контрольной группе (табл. 3.1). Содержание субстратов углеводного обмена также одинаково в печеночной ткани мышей СВА и C57BL/6 (табл. 3.2). Обращает на себя внимание, что в группе крыс ПЭ при сниженной активности ГЛК отмечается более низкий, в сравнении с особями ПВ, уровень гексозомонофосфатов в печени. Эта особенность не проявляется у линейных мышей, что может быть связано с генетически детерминированными различиями метаболизма и механизмами его регуляции [8].

Острая алкогольная интоксикация сопровождается определенными отклонениями в функционировании углеводного обмена в печени мышей СВА и C57BL/6 (табл. 3.1 и 3.2). Активность ГЛК у линии C57BL/6 статистически значимо не изменяется, у особей же СВА снижается на 33,4% ($p < 0,01$). Это приводит к тому, что на фоне алкоголизации исчезает изначальная разница по активности ГЛК между линиями. Активность ФФК и ПК при назначении этанола не изменяется в группах мышей с разной алкогольной мотивацией. Однако в опытной группе активность ПК у особей C57BL/6 выше, чем у животных СВА. Введение этанола приводит к однотипному повышению активности ЛДГ в сравнении с контролем у мышей

обеих генетических линий. Содержание Г-6-Ф и лактата при этом также повышается в одинаковой степени в исследуемых группах. Увеличение концентрации лактата в печени на фоне алкоголизации согласуется с активизацией здесь ЛДГ, что объясняется изменением редокс-состояния при окислении этанола [35]. Повышение содержания Г-6-Ф при назначении алкоголя объясняется, очевидно, активацией гликогенолиза, о чем свидетельствует снижение концентрации гликогена в печени мышей обеих линий.

Таблица 3.1. – Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг белка/мин) в печени мышей линий СВА и С57BL/6 при острой алкогольной интоксикации

Группа	СВА	С57BL/6	p
Гексокиназа			
Контроль	4,79±0,51	3,86±0,29	<0,2
Опыт	3,64±0,30	3,52±0,36	>0,5
Глюкокиназа			
Контроль	12,14±0,92	9,27±0,56	<0,05
Опыт	8,09±0,78*	7,69±0,76	>0,5
Фосфофруктокиназа			
Контроль	13,05±1,19	12,17±0,97	>0,5
Опыт	10,60±0,80	9,80±0,71	<0,5
Пируваткиназа			
Контроль	13,34±1,71	15,42±1,30	<0,5
Опыт	12,30±1,46	16,81±1,11	<0,05
Лактатдегидрогеназа			
Контроль	239,2±18,4	267,4±19,2	<0,5
Опыт	322,4±12,6*	331,4±21,6*	>0,5

Таблица 3.2. – Содержание субстратов углеводного обмена (мкмоль/г) в печени мышей линий СВА и С57BL/6 при острой алкогольной интоксикации

Группа	СВА	С57BL/6	p
Глюкоза			
Контроль	7,55±0,51	8,03±0,63	>0,5
Опыт	8,49±0,90	8,99±0,74	>0,5
Глюкозо-6-фосфат			
Контроль	0,39±0,04	0,30±0,02	<0,1
Опыт	0,71±0,06*	0,63±0,07*	<0,5
Лактат			
Контроль	3,68±0,31	3,93±0,24	>0,5
Опыт	4,87±0,27*	5,22±0,30*	<0,5
Гликоген			
Контроль	178,4±10,2	183,3±21,5	>0,5
Опыт	110,6±11,3*	115,0±9,6*	>0,5

Сравнивая эффекты острой алкогольной интоксикации на углеводный обмен в печени линейных мышей и крыс с разным предпочтением к этанолу, следует отметить более выраженные изменения у последних. Этанол оказывает преимущественное воздействие на ПЭ крыс, нивелируя при этом метаболические различия по ряду показателей углеводного обмена между ПВ и ПЭ группами. У линейных мышей воспроизводится лишь эффект, касающийся активности ГЛК.

Определение показателей углеводно-энергетического обмена в головном мозге мышей СВА и С57BL/6 не выявило различий между ними в интактном состоянии (табл. 3.3 и 3.4). Нагрузка этанолом вызывает разную трансформацию метаболизма в исследуемых группах. Активность ФФК, ЛДГ и ТК не изменяется при этом в мозге мышей исследуемых линий (табл. 3.3). Введение этанола сопровождается активацией ПК только у особей с выраженной алкогольной мотивацией, и на этом фоне

активность фермента у них выше, чем у линии СВА. Аналогичная закономерность проявляется и по активности КК (табл. 3.4). Острая алкогольная интоксикация приводит к снижению активности Г-6-ФДГ у мышей линии СВА, тогда как у особей С57BL/6 статистически значимых изменений не происходит (табл. 3.3). Содержание глюкозы и лактата увеличивается в мозге мышей СВА и С57BL/6 при назначении этанола приблизительно в одинаковой степени (табл. 3.4). Это согласуется с представлениями о торможении утилизации глюкозы в ткани мозга и активации анаэробных процессов на фоне алкогольной интоксикации, полученными на животных, не дифференцированных по предпочтению к этанолу [109].

Таблица 3.3. – Активность ферментов углеводного обмена (нмоль/мг белка/мин) в головном мозге мышей линий СВА и С57BL/6 при острой алкогольной интоксикации

Группа	СВА	С57BL/6	p
Фосфорфруктокиназа			
Контроль	80,6±7,9	88,2±6,9	<0,5
Опыт	94,7±10,3	91,7±9,5	>0,5
Пируваткиназа			
Контроль	136,6±6,3	151,1±7,3	<0,2
Опыт	144,4±9,8	196,5±18,4*	<0,05
Лактатдегидрогеназа			
Контроль	412,8±18,8	395,6±29,6	>0,5
Опыт	459,2±42,6	429,1±20,4	>0,5
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа			
Контроль	26,3±2,1	25,5±1,9	>0,5
Опыт	17,1±1,3	20,1±2,2	<0,5
Транскетолаза			
Контроль	20,1±1,5	19,0±1,1	>0,5
Опыт	18,7±1,0	18,6±1,5	>0,5

Таблица 3.4. – Активность креатинкиназы (Ед/мг белка/час) и АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в головном мозге мышей линий СВА и С57BL/6 при острой алкогольной интоксикации

Группа	СВА	С57BL/6	p
<u>Креатинкиназа</u>			
Контроль	346,5±19,7	327,2±21,6	>0,5
Опыт	323,1±21,5	411,8±30,9*	<0,05
<u>АТФаза</u>			
Контроль	15,3±0,9	16,7±1,2	<0,5
Опыт	10,0±0,7	14,8±1,0	<0,01
<u>Глюкоза</u>			
Контроль	2,03±0,14	1,96±0,10	>0,5
Опыт	3,17±0,19*	2,68±0,22*	<0,2
<u>Лактат</u>			
Контроль	1,81±0,11	1,69±0,14	>0,5
Опыт	2,69±0,13*	2,84±0,17*	<0,5
<u>АТФ</u>			
Контроль	2,75±0,20	2,60±0,15	>0,5
Опыт	3,92±0,23*	2,83±0,17	<0,01

Содержание АТФ при введении этанола увеличивается только в мозге мышей СВА и становится при этом выше в сравнении с животными С57BL/6. Изменение уровня АТФ в исследуемых группах при алкогольной интоксикации, очевидно, – результат трансформации активности ферментативных систем, участвующих в формировании ее пула. Так, у мышей линии СВА при введении этанола происходит снижение

активности АТфазы, у особей C57BL/6 она не изменяется. В то же время у последних статистически значимо повышается активность КК. Это свидетельствует о торможении утилизации АТФ при острой алкогольной интоксикации только в мозге мышей СВА, но не C57BL/6.

Анализируя эффекты однократного введения этанола на углеводно-энергетический обмен в головном мозге животных с разной алкогольной мотивацией, следует отметить влияние на них видового и генетического факторов. Общая закономерность – большая выраженность эффектов у особей с высокой алкогольной мотивацией. Так, у беспородных крыс ПЭ, отобранных в условиях свободного выбора, острая алкоголизация сопровождается активацией гликолиза, наиболее выраженной в коре больших полушарий и таламической области. У мышей линии C57BL/6 при этом повышается только активность ПК. В группе крыс ПВ и мышей СВА активность ферментов гликолиза при введении этанола не меняется. Животные с выраженной алкогольной мотивацией, как крысы так и линейные мыши, более толерантны к ингибирующему действию этанола на активность ферментов ПФП и утилизации АТФ в сравнении с особями ПВ.

На фоне острой алкогольной интоксикации крысы ПЭ отличаются от ПВ по значительно большему количеству показателей углеводно-энергетического обмена в ткани головного мозга, чем линии мышей СВА и C57BL/6. Это может быть обусловлено видовыми различиями в интенсивности метаболизма [111], генетически детерминированной чувствительностью мозговой ткани к токсическому действию этанола [112] и особенностями механизмов регуляции углеводного обмена [113]. Кроме того, следует учитывать, что в опытах на крысах исследовались отделы головного мозга, а в опытах на мышах брали целый мозг из-за его лимитирующего количества. В этой связи, возможно, существующие локальные изменения углеводно-энергетического метаболизма просто не были зарегистрированы.

Таким образом, отклонения в функционировании углеводно-энергетического обмена у мышей разных генетических линий прослеживают определенную связь с феноменом алкогольной мотивации. Это согласуется с указаниями [113] о наличии инсулиновой резистентности у мышей линии C57BL/6 в отличие

от особей СВА, хотя концентрация глюкозы и кортикостерона в плазме крови натошак в обеих группах одинаковая. Авторы предполагают, что имеющие у мышей C57BL/6 эндокринные сдвиги обуславливают их наклонность к потреблению этанола. Подтверждает это появление аверсивного отношения к алкоголю у мышей данной линии при длительном введении им инсулина [114].

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Одна из актуальных задач современной медицины – решение комплекса проблем, связанных с широким распространением алкоголизма во всем мире. Это ставит перед специалистами многих отраслей биологии и медицины (наркологами, психиатрами, фармакологами, биохимиками, генетиками) ряд вопросов целенаправленной научной разработки новых мер и способов борьбы с алкоголизмом [6, 115, 116]. Среди целого ряда мероприятий по борьбе с алкоголизмом терапия этого заболевания лекарственными средствами занимает одно из ведущих мест [104, 112]. Однако, практическая медицина не располагает эффективными средствами, пригодными для профилактики и лечения данной патологии. Последнее обусловлено тем, что применение фармакологических препаратов разных классов для лечения алкоголизма не основано на точных научных сведениях, касающихся его патогенеза и развития. В связи с этим большое внимание уделяется изучению биологических аспектов развития алкоголизма как основе поиска лекарственных средств для его лечения.

Ряд фармакологических препаратов, вызывающих непереносимость алкоголя на фоне их действия, используется в так называемой аверсивной терапии алкоголизма [117]. К ним относятся вещества из разных классификационных фармакологических групп [118]. Наиболее часто в наркологической практике использовался тетурам (антабус, дисульфирам) [6, 117, 119]. Наряду с ним в группу специфических средств для лечения алкоголизма входит цианамид (темпозил, карбимид), тормозящий биотрансформацию этанола на уровне АлДГ [120]. Метронидазол [121], фуразолидон [122] и апоморфин [123], как тетурам и цианамид, обладают сенсibiliзирующим к алкоголю свойством. Первые два препарата кроме лечения хронического алкоголизма широко используются в качестве противомикробных и противопаразитарных средств [118].

Апоморфин оказывает нормализующее действие на нарушенный при алкоголизме кругооборот дофамина, что указывает на комплексный механизм его терапевтического эффекта. Все вышеназванные препараты используются при лечении алкоголизма в разных дозах и по разным схемам, что обусловлено неодинаковой степенью выраженности противоалкогольной активности, вариабельностью токсичности, скорости элиминации и т. д. В литературе имеется немало указаний на клинические осложнения при назначении тетурама, метронидазола, цианамида и фуразолидона [117]. При этом чаще других упоминается тетурам, что, очевидно, связано с большей частотой его применения.

Клиника хронического алкоголизма характеризуется многочисленными неврологическими и психическими расстройствами, морфологическими изменениями в нервной системе [109, 124]. К ним относится алкогольный абстинентный синдром, алкогольная эпилепсия, алкогольный делирий, алкогольные аффективные нарушения, алкогольные энцефалопатии нескольких клинических форм, нарушения мозгового кровообращения, алкогольные изменения периферической нервной системы. Это предопределяет достаточно широкое применение нейротропных препаратов в наркологической практике [118]. Так, например, современная тенденция в лечении алкогольного абстинентного синдрома – массивное нейролептическое, а не нутриционное и собственно детоксицирующее лечение [125].

При видимой бессистемности применения нейротропных препаратов в острых состояниях при алкоголизме, использование которых все же естественно вытекает из характерных для них свойств. Причем психотропные препараты успешно применяются на протяжении всей болезни, а не только при обострении ее течения. В зависимости от типа и выраженности нарушения деятельности ЦНС используются нейротропные препараты разных фармакологических групп. Достаточно часто в комплексной терапии разных проявлений алкоголизма используют литий, являющийся психотропным средством, хлорпротиксен из группы нейролептиков и элениум из группы транквилизаторов [117, 118]. Определенный интерес представляют сведения об острой

токсичности и специфических симптомах отравления при назначении фармакологических препаратов, применяемых для лечения алкоголизма. В нашем случае они носят прикладной характер в связи с экспериментально обусловленной необходимостью определения острой токсичности. Полученные результаты позволят соотнести в сравнительном плане фармакокинетические, фармакодинамические и токсикологические компоненты действия каждого из них. Это может служить одним из обоснований к их дифференцированному назначению в клинике с учетом соматических и психоневрологических нарушений при алкоголизме.

Перед началом исследований для каждого препарата была определена установочная доза с учетом имеющихся литературных данных об их токсичности. Апробировано от пяти до десяти доз каждого из исследуемых препаратов. Продолжительность и периодичность стадий интоксикации описаны для доз, равных или близких к LD_{50} . В первые часы после назначения тетурама животные по внешнему виду и поведению не отличались от контрольных – охотно поедали пищу, были активны в движениях, реакция на раздражители хорошо выражена. Такое состояние (до появления первых признаков интоксикации) нами названо латентным периодом. Продолжительность латентного периода при назначении тетурама – $46,2 \pm 4,8$ часа.

В дальнейшем развивались признаки депрессии. Крысы становились вялыми и малоподвижными, шерсть их приподнималась, пищи не принимали (анорексия). С прогрессированием интоксикации развивались некоординированная шаткая походка, понос, угнетение дыхания, резко выраженное снижение реакции на внешние раздражители, парезы и параличи задних конечностей. Животные гибли при первичной остановке дыхания в боковом положении на третьи-четвертые сутки. Длительность периода депрессии составляла 17-20 часов. Продолжительность жизни погибших крыс – $80,2 \pm 9,4$ часа.

При обработке цифровых данных острой токсичности тетурама методом пробит-анализа LD_{50} препарата составляет 9,7 г/кг, что значительно выше в сравнении с некоторыми литературными данными. Стандартную ошибку LD_{50} – $S_{LD_{50}}$ рассчитывали по формуле:

$$S_{LD50} = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{\sqrt{2N}}$$

Где N' равно общему количеству животных в группах, для которых значение пробитов на проведенной прямой находится между 3,50 и 6,50 [127]. «Исправленный» процент эффекта для дозы, не вызвавшей гибели ни одного животного в группе, принимали равным

$$\frac{0,25 \cdot 100}{N} \%,$$

а для дозы, вызвавшей гибель всех животных в группе

$$\frac{(N-0,25) \cdot 100}{N} \%,$$

где N – количество животных в данной группе.

Найденные таким образом «исправленные» проценты эффекта наносили на график соответственно дозам, для которых эффект, фактически наблюдавшийся в эксперименте, составлял 0 и 100%.

Для тетурама LD_{16} равняется 8,0 г/кг, LD_{84} – 11,75 г/кг, S_{LD50} – 0,54 (табл. 4.1).

После введения цианамида картина отравления развивалась быстро. Длительность латентного периода равняется $38,2 \pm 8,7$ мин. В дальнейшем у крыс появляется агрессивность с развитием чувства страха и некоторой заторможенности. Животные бурно реагируют на прикосновение, болевая чувствительность повышена. Длительность этого периода $55,1 \pm 10,9$ минуту. Второй период сменяется резкой заторможенностью, тремором конечностей, расслаблением скелетной мускулатуры и боковым положением. Дыхание резко угнетается. Продолжительность жизни погибших животных – $23,6 \pm 1,2$ часа. У оставшихся живыми крыс симптомы интоксикации проходят через 20-28 ч от начала введения препарата.

Картину отравления при введении метронидазола можно разделить на два периода – латентный и депрессии. Длительность латентного периода колеблется от 0,35 до 1 часа и в среднем равняется $0,57 \pm 0,24$ часа. В дальнейшем у животных появляется

вялость, урежение и ослабление дыхания, атаксия и парез задних конечностей. С нарастанием атаксии крысы принимают «боковое» положение. В это время дыхание у них угнетено, шерсть приподнята, глаза закрыты. Животные плохо отвечают на звуковые и болевые раздражители. В конце периода депрессии у погибших крыс отчетливо регистрируется паралич задних конечностей. Гибель животных наблюдается при нарастающем ослаблении дыхания. Длительность периода депрессии равнялась $21,2 \pm 8,3$ часа, а продолжительность жизни погибших крыс – $18,6 \pm 2,4$ часа.

Симптомы отравления при назначении фуразолидона развиваются медленно. В начале крысы подвижны и энергичны, преобладают симптомы повышенной раздражительности и болевой чувствительности. Длительность этого периода $2,6 \pm 1,3$ часа. В дальнейшем развиваются симптомы угнетения ЦНС, анорексия, снижение реакции на внешние раздражители. Крысы лежат на животе, затем переходят в боковое положение. Гибель наступает на вторые-третьи сутки при первичной остановке дыхания. Продолжительность жизни погибших животных – $29,4 \pm 8,3$ часа.

В первый час после назначения карбоната лития крысы ведут себя спокойно. Длительность латентного периода $58,3 \pm 12,9$ минуты. Это согласуется с результатами накопления ионов лития в органах и тканях через один час после внутрижелудочного введения. С нарастанием интоксикации развиваются симптомы угнетающего действия на ЦНС: малоподвижность, слабая реакция на звуковые и болевые раздражители, атаксия. Отмечается также анорексия, бледность видимых кожных покровов, снижение температуры тела, снижение тонуса скелетной мускулатуры. Животные гибнут при первичной остановке дыхания в «боковом» положении. Паралича задних конечностей и судорог не регистрируется. Продолжительность жизни погибших крыс – $49,3 \pm 10,1$ часа. На вскрытии у погибших животных отмечается полнокровие внутренних органов.

При введении апоморфина после относительно короткого латентного периода ($20,3 \pm 4,5$ минуты) развивается стереотипия, характерная для действия данного препарата [128]. Крысы

постоянно грызут опилки, совершают мелкие стереотипные движения, шерсть взъерошена, отмечается покраснение видимых кожных покровов. Длительность периода стереотипии $3,7 \pm 0,6$ часа. Животные гибнут через 7-8 часов от начала введения препарата при первичной остановке дыхания.

После назначения элениума длительность латентного периода составляет $1,8 \pm 0,3$ часа. После этого у животных развиваются симптомы резкого угнетения ЦНС, атаксия, тремор, урежение дыхания. Болевая чувствительность резко снижена или отсутствует вообще, развивается паралич задних конечностей, боковое положение и гибель при первичной остановке дыхания. Характерный симптом интоксикации элениумом – саливация. Продолжительность жизни погибших животных – $43,5 \pm 8,42$ часа. Длительность латентного периода при введении хлорпротиксена равна таковой для элениума – $1,8 \pm 0,6$ часа. В этот период крысы чувствуют себя спокойно, адекватно реагируют на раздражители. После этого развиваются симптомы угнетения ЦНС. Отмечается снижение реакции на звуковые и болевые раздражители, малоподвижность, отказ от пищи, вялость, снижение тонуса скелетной мускулатуры, атаксия, адинамия. Затем животные переходят в «боковое» положение, гибель наступает при полном расслаблении скелетной мускулатуры и первичной остановке дыхания. Продолжительность жизни погибших крыс – $23,05 \pm 8,2$ часа.

Параметры острой токсичности изученных препаратов представлены в таблице 4.1, LD_{50} в данном ряду снижается в следующей последовательности: хлорпротиксен > элениум > лития карбонат > цианамид > фуразолидон > апоморфин > метронидазол > тетурам. Из группы соединений с аверсивным типом действия наименьшей токсичностью обладает тетурам. Многочисленные клинические данные о высокой токсичности и побочных эффектах этого препарата [128] с учетом полученных нами результатов предположительно можно объяснить его замедленной биотрансформацией в организме и элиминацией. На это указывает длительный латентный период интоксикации тетурамом и наибольшая продолжительность жизни погибших крыс в сравнении с другими препаратами. Подтверждением этому служит динамика ингибирования активности АДГ после

назначения тетурама [119]. Повторный прием данного препарата приводит к наслоению и потенцированию эффектов предыдущей дозы вплоть до проявления токсических симптомов (материальная кумуляция).

Таблица 4.1. – Показатели острой токсичности (г/кг) противоалкогольных препаратов у крыс при внутрижелудочном введении

Препарат	LD ₁₆	LD ₅₀ (M±m)	LD ₈₄
Тетурам	8,00	9,70±0,540	11,75
Цианамид	0,99	1,60±0,268	2,60
Метронидазол	5,35	6,85±0,527	9,00
Фуразолидон	2,10	3,01±0,284	4,30
Апоморфин	2,45	3,05±0,230	3,85
Лития карбонат	0,62	0,80±0,058	1,03
Элениум	0,60	0,78±0,052	1,00
Хлорпротиксен	0,074	0,085±0,0033	0,097

Характерна высокая токсичность цианамида (в 6 раз больше, чем у тетурама) с весьма коротким латентным периодом. Эффект действия данного препарата наступает быстро, что имеет важное значение для предотвращения ситуационного приема алкоголя или при «импульсивной алкогольной мотивации». Из препаратов, относящихся к группе противомикробных и противопаразитарных средств, фуразолидон более чем в 2 раза токсичнее метронидазола.

Учитывая более слабо выраженную антиалкогольную активность первого препарата, можно понять преимущество использования в клинике второго.

Проявление поведенческих эффектов у животных, как правило, соответствует максимальной концентрации препарата в органах. Поэтому длительность латентного периода после назначения фармакологического агента отражает в определенной степени скорость всасывания и накопления его в тканях. Причем очевидно, что в первую очередь это касается ЦНС и транспорта через ГЭБ. Подтверждением тому служит временная интерпретация данных по скорости всасывания лития и проявлению симптомов его фармакологического действия. Наиболее быстро фармакологический эффект отмечается при назначении апоморфина – через 20 минут, а самый латентный период у тетурама – 46,2 часа. Эти временные интервалы отражают особенности фармакокинетики и фармадинамики каждого из препаратов, что следует учитывать при назначении их в клинике.

4.1 Эффекты однократного введения противоалкогольных препаратов

Функциональное состояние систем биотрансформации этанола зависит от потребления алкоголя. При хроническом поступлении этанола в организм человека и животных отмечается активация этанолокисляющих ферментативных систем [129]. Повышенная скорость этанолметаболизирующих процессов играет определенную роль в развитии метаболической толерантности и физической зависимости от алкоголя. Препараты, используемые в аверсивной терапии алкоголизма, изменяют параметры фармакокинетики этанола. Они блокируют биотрансформацию этанола на уровне АлДГ, приводя к повышению уровня ацетальдегида, с чем в большей степени связывают их терапевтическую активность [118. 130]. Это считается доказанным для тетурама, метронидазола, цианамида и в определенной степени для фуразолидона. Сведения о влиянии психотропных препаратов, используемых в наркологической практике, на биотрансформацию этанола – малочисленные и фрагментарные. Такие данные могут иметь практическое значение, поскольку использование препаратов в амбулаторных условиях не исключает эпизодический прием алкоголя пациентами.

Определение уровня этанола и ацетальдегида при моделировании препарат-алкогольных реакций подтверждает аверсивный механизм действия для ряда препаратов¹. Содержание ацетальдегида при тетурам-алкогольной реакции увеличивается на 95% в сравнении с острой алкоголизацией, при цианамид-алкогольной – на 346%, метронидазол-алкогольной – на 32%, апоморфин-алкогольной – на 23% (табл. 4.2). Это соответствует данным о быстром и значительном ингибировании АДГ при действии цианамидов [130], что может быть использовано при «импульсивной» алкогольной мотивации. Выраженное угнетение биотрансформации этанола определяет повышение его уровня в крови при цианамид-алкогольной реакции (табл. 4.2).

Кроме того, показано ингибирующее действие цианамидов на каталазу, участвующую в окислении этанола. Менее выраженный подъем ацетальдегида при тетурам-алкогольной реакции обусловлен медленным развитием эффектов тетурама, проявляющихся в более поздние сроки [119]. Повышение концентрации ацетальдегида при метронидазол- и апоморфин-алкогольных реакциях свидетельствует об определенном воздействии этих препаратов на биотрансформацию этанола. Хлордiazепоксид таким эффектом не обладает. Таким образом, можно заключить, что один из механизмов противоалкогольной активности тетурама, цианамидов, метронидазола и апоморфина – их ингибирующее воздействие на биотрансформацию этанола с повышением уровня ацетальдегида.

Менее изучено влияние фуразолидона, хлорпротиксена и карбоната лития на скорость окисления алкоголя в организме. В связи с этим определено влияние фуразолидона, карбоната лития и хлорпротиксена на параметры фармакокинетики этанола и обмен ацетальдегида при острой алкогольной интоксикации.

Внутрибрюшинное введение этанола приводит к максимальному повышению его концентрации в крови через 1 час (табл. 4.3). Такой уровень поддерживается в течение последующих 30 минут и затем постепенно снижается к шестому часу. Это

¹ -газохроматографическое определение содержания этанола и ацетальдегида было проведено совместно со старшим научным сотрудником П. С. Пронько

соответствует данным о скорости элиминации этанола при его однократном введении. Пик концентрации ацетальдегида совпадает по времени с максимальным содержанием этанола (табл. 4.4). После 1,5 часа происходит почти линейное снижение уровня ацетальдегида и к шестому часу он составляет 42% от максимального.

Комбинированное введение фуразолидона и этанола изменяет показатели фармакокинетики последнего. Через 4 часа после введения этанола на фоне действия фуразолидона уровень алкоголя в крови достоверно выше в сравнении с 1-й группой (табл. 4.3). Это согласуется с увеличением $T_{1/2}$, снижением K_e . В присутствии фуразолидона достоверно снижается Cl этанола, что в определенной мере указывает на торможение биотрансформации последнего.

Таблица 4.2. – Концентрация этанола (ммоль/л) и ацетальдегида (мкмоль/л) в крови крыс после однократного введения этанола на фоне действия некоторых фармакологических препаратов

Группа	Этанол	Ацетальдегид
Этанол	50,6±1,4	54,1±2,4
Тетурам	46,2±2,4	105,7±9,2*
Цианамид	72,0±6,2*	241,3±19,3*
Метронидазол	45,4±2,4	71,5±5,1*
Аморфин	54,8±2,6	66,8±4,9*
Хлордиазепоксид	46,6±1,8	61,0±4,4

Примечание – звездочкой показаны статистически значимые различия в сравнении с острой алкогольной интоксикацией

Таблица 4.3. – Концентрация этанола в крови крыс (ммоль/л) после однократного его введения на фоне действия некоторых фармакологических препаратов

Время после введения этанола (часы)	Этанол	Хлорпротиксен	Карбонат лития	Фуразолидон
0,5	43,8±19,8	64,9±4,5*	35,1±3,9	45,5±8,1
1,0	52,6±4,1	65,0±3,2*	44,1±4,3	52,2±6,8
1,5	53,1±2,5	60,7±2,8*	43,9±4,3	56,1±4,5
2,5	47,5±1,9	47,0±2,1	42,4±3,8	53,2±3,7
4,0	33,2±1,7	37,9±2,2	30,7±3,0	42,2±3,9*
6,0	24,0±2,3	23,6±3,9	23,6±5,8	28,9±3,4

Примечание – здесь и в таблицах 4.4-4.5 звездочкой отмечены статистически значимые изменения в сравнении с группой, животным в которой вводили этанол

Таблица 4.4. – Концентрация ацетальдегида в крови крыс (мкмоль/л) после однократного введения этанола на фоне действия некоторых фармакологических препаратов

Время после введения этанола (часы)	Этанол	Хлорпротиксен	Карбонат лития	Фуразолидон
0,5	23,7±7,5	56,0±12,0*	43,7±10,6	31,7±7,5
1,0	30,0±3,4	68,0±5,5*	28,7±4,0	46,2±9,1
1,5	35,7±3,6	54,0±8,0	24,0±2,7*	48,3±6,0
2,5	29,8±2,5	83,1±11,5*	27,7±3,3	54,2±5,4*
4,0	26,4±2,5	41,6±6,4,*	26,5±3,2	39,2±7,8
6,0	15,2±2,3	21,2±3,1	25,0±1,2*	23,8±3,7

Таблица 4.5. – Влияние препаратов с противоалкогольной активностью на фармакокинетику этанола у крыс

Группы	Показатели фармакокинетики					
	Время полувыведения $T_{1/2}$ (часы)	Площадь под фармакокинетической кривой S (мМоль/час)	Общий клиренс CI (л/ч·кг)	Константа элиминации K_e (час ⁻¹)	Кажущийся объем распределения V_p (л/кг)	Максимальная концентрация C_{max} (мМоль/л)
Этанол	4,71±0,58	386,6±61,9	0,22±0,015	0,17±0,03	1,44±0,15	67,20±5,23
Фуразоли-дон	6,22±1,09	421,5±51,4	0,14±0,015*	0,13±0,02	1,15±0,14	79,11±4,26
Карбонат лития	5,42±1,40	363,3±17,4	0,21±0,030	0,17±0,07	1,60±0,27	80,52±3,80
Хлорпротиксен	3,78±0,60	410,4±56,4	0,30±0,050	0,20±0,03	1,44±0,14	61,70±13,50

На фоне фуразолидон-алкогольной реакции через 2,5 часа отмечается достоверное, в сравнении с 1-й группой, увеличение содержания ацетальдегида (табл. 4.4). Это может быть связано с ингибированием АлДГ фуразолидоном.

Карбонат лития при совместном назначении с этанолом достоверно не изменяет его уровень в крови, но уплощает кривую элиминации. Это сопровождается увеличением $T_{1/2}$ на 15% и S на 11%. Через 1,5 часа после введения этанола концентрация ацетальдегида ниже, чем в контроле, и на таком уровне сохраняется к шестому часу, когда становится уже выше контрольного уровня (табл. 4.4). Карбонат лития обладает депримирующим действием в отношении углеводного и энергетического обмена [131]. По всей вероятности, этот депримирующий эффект проявляется и в отношении ферментов биотрансформации этанола, что согласуется с имеющимися литературными данными [132]. Снижение содержания ацетальдегида через 1,5 часа совпадает с максимальным содержанием лития в органах и тканях. Выведение препарата сопровождается повышением наработки ацетальдегида.

Хлорпротиксен выражено, особенно в первые 3 часа, изменяет содержание этанола и ацетальдегида в крови. Уровень этанола увеличивается уже через 0,5 часа, сохраняясь более высоким, чем в контроле, через 1 и 1,5 часа (табл. 4.3). Чем обусловлен такой эффект хлорпротиксена, однозначно сказать трудно. Он, очевидно, не связан с замедленным переходом из крови в ткани и распределением в них этанола, так как V_p при этом не изменяется (табл. 4.5). Анализ уровня ацетальдегида при введении хлорпротиксена указывает на вероятное ингибирование АлДГ в данных условиях. Содержание ацетальдегида превышает уровень его в контрольной группе через 1 и 2,5 часа, нормализуясь к четвертому часу. Хлорпротиксен эффективен при лечении острых алкогольных психозов, оказывая седативный и антипсихотический эффект [133]. В то же время этот препарат противопоказан при отравлении алкоголем и снотворными [118]. Указаний на сенсibiliзирующее действие хлорпротиксена по отношению к алкоголю в литературе нет. Полученные нами данные позволяют говорить о новом аспекте фармакологического действия. Можно предположить, что прием

алкоголя на фоне действия хлорпротиксена или их совместное применение может вызвать реакцию типа тетурам-алкогольной.

Таким образом, лекарственные средства, применяемые для купирования некоторых проявлений алкоголизма, неодинаково влияют на фармакокинетику этанола. Приведенные данные объясняют механизм аверсивного действия фуразолидона при его совместном назначении с алкоголем. Карбонат лития незначительно влияет на фармакокинетику этанола и уровень ацетальдегида, что объясняет хорошую переносимость алкоголя у здоровых испытуемых, принимающих соли лития [126]. Следует, однако, учитывать потенцирование действия алкоголя и лития на нейрохимические процессы [109, 131]. Хлорпротиксен изменяет некоторые параметры биотрансформации этанола и, возможно, способен вызывать сенсibilизацию организма к алкоголю, усиливая его токсическое действие.

Ацетальдегид играет важную роль в реализации центральных эффектов этанола. Будучи биологически высокоактивным соединением, он даже при минимальных концентрациях способен изменять электрофизиологическую активность нейронов, активность многих ферментативных систем мозга, образовывать алкалоиды с морфиноподобным действием при конденсации с биогенными аминами. АлДГ – основной фермент, метаболизирующий ацетальдегид в ткани мозга [134]. Показана важная роль АлДГ в защите мозга от повреждающего действия этанола и ацетальдегида, особая опасность для мозговой ткани при воздействии этанола в сочетании с ингибиторами АлДГ [135]. Значительная гетерогенность распределения активности АлДГ в мозговой ткани наряду с другими факторами может определять неодинаковую степень нейротоксических изменений в разных типах нейронов и морфологических образованиях мозга при фармакотерапии алкоголизма, особенно при препарат-алкогольных реакциях.

Активность АлДГ неодинакова в изучаемых отделах головного мозга (табл. 4.6-4.7), что подтверждают результаты, полученные при гистохимическом ее определении. В мозжечке активность АлДГ выше, чем в других образованиях, при использовании в качестве субстрата ацетальдегида (АлДГ-А) и бензальдегида (АлДГ-Б). Это свидетельствует о наличии определенной топографической

связи между активностью АлДГ и интенсивностью общих метаболических процессов в ЦНС, одного из важнейших источников эндогенных альдегидов [135]. Острая алкогольная интоксикация сопровождается снижением активности АлДГ-Б в таламической области и мозжечке (табл. 4.7) при неизменной активности АлДГ-А (табл. 4.6). Такие изменения могут отражать индуцированное этанолом перераспределение изоферментного и субклеточного спектра АлДГ в ткани мозга. Тетурам, цианамид и метронидазол, используемые для аверсивной терапии алкоголизма, при их совместном действии с этанолом существенно снижают активность АлДГ-А и АлДГ-Б во всех отделах мозга.

При тетурам-алкогольной реакции происходит однотипное ингибирование АлДГ-А и АлДГ-Б в исследуемых отделах мозга на 71-85% в сравнении с острой алкоголизацией. На фоне совместного действия тетурама и этанола активность АлДГ-А в таламической области значительно выше, а АлДГ-Б – ниже, чем в других регионах мозга. При цианамид-алкогольной реакции активность АлДГ-А снижается так же, как при действии тетурама (табл. 4.6), тогда как ингибирование АлДГ-Б выражено гораздо в меньшей степени (табл. 4.7). Это может быть связано с неодинаковой чувствительностью разных изоферментов АлДГ к ингибирующему действию данных препаратов [135].

Более высокий подъем уровня ацетальдегида в крови при цианамид-алкогольной реакции в сравнении с тетурам-алкогольной реакцией (табл. 4.2.) обусловлен, очевидно, выраженным ингибирующим эффектом цианамида на активность АлДГ печени. Эффекты метронидазола при совместном действии с этанолом на активность АлДГ-А совпадают по выраженности с таковыми для тетурама и цианамида. Активность АлДГ-Б при этом снижается в меньшей степени (табл. 4.7). Таким образом, наиболее часто используемые для аверсивной терапии алкоголизма препараты – тетурам, цианамид и метронидазол – закономерно и выражено ингибируют активность АлДГ в разных отделах мозга. Это совместно с повышением уровня ацетальдегида в крови может обеспечивать проникновение его во внутреннюю среду мозга и дальнейшую реализацию нейротоксических эффектов. Причем в данном случае действие цианамида на метаболизм ацетальдегида в ткани мозга наиболее мягкое.

Это, наряду с максимальным повышением уровня ацетальдегида в крови при цианамид-алкогольной реакции, позволяет говорить о разной чувствительности АлДГ печени и мозга к его действию. Фуразолидон и апоморфин не оказывают существенного влияния на активность АлДГ в мозговой ткани. Первый препарат при совместном действии с этанолом снижает активность АлДГ-Б в коре больших полушарий (табл. 4.7), а второй – АлДГ-А в мозжечке (табл. 4.6). То есть их аверсивное действие реализуется посредством преимущественного влияния на биотрансформацию этанола в печени или через другие механизмы.

Психотропные препараты – карбонат лития, хлордiazепоксид и хлорпротиксен – также изменяют активность АлДГ в ткани головного мозга. Лития карбонат на фоне действия этанола ингибирует активность АлДГ в коре, таламической области и мозжечке, а активность АлДГ-Б в коре и стволе мозга. Хлордiazепоксид статистически значимо снижает активность АлДГ в трех, а хлорпротиксен в двух из четырех изучаемых отделов мозга (табл. 4.6). Каждый из этих трех психотропных препаратов относится к разным фармакологическим группам и обладает индивидуальным механизмом действия на ЦНС. Последнее предопределяет их дифференцированное применение в терапии алкоголизма [104]. Выявленное депримирующее влияние лития карбоната, хлордiazепоксида и хлорпротиксена на метаболизм ацетальдегида в ткани мозга расширяет представления о механизмах их нейротропного действия и противоалкогольной активности. Следует отметить, что большинство из 8 исследованных препаратов оказывают ингибирующее влияние на активность АлДГ/А в коре больших полушарий и мозжечке. Это может приводить к избирательному токсическому действию ацетальдегида на нейрональные структуры именно в данных регионах мозга при потреблении алкоголя.

Этанол оказывает существенное влияние на функциональное состояние ГЭБ [109]. В прикладном аспекте следует учитывать эффекты используемых в наркологической практике противоалкогольных нейротропных препаратов на функции трансформированного этанолом ГЭБ. Адренергические антагонисты (фентоламин, пропранол) ослабляют регуляторные и барьерные функции ГЭБ, тогда как дофаминергические

антагонисты (галоперидол) оказывают противоположный эффект [136]. Тетурам и диазепам повреждают ГЭБ или ослабляют его функционирование, а оксибурат лития восстанавливает данные свойства. На основании этого заключают, что при лечении алкоголизма следует использовать препараты, которые снижают повышенную в результате хронической интоксикации проницаемость ГЭБ.

Таблица 4.6. – Активность альдегиддегидрогеназы (нмоль/мин/г ткани) в разных отделах головного мозга крыс при некоторых препарат-алкогольных реакциях (субстрат-ацетальдегид)

Группа	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
Контроль	90,5±8,3	101,2±9,9	114,0±10,1	76,3±5,8
Этанол	107,6±7,9	123,2±10,8	124,0±8,7	75,0±6,4
Тетурам	20,8±1,6*	35,1±3,0*	19,7±2,1*	17,9±1,5*
Цианамид	32,7±2,3*	24,9±1,8*	15,6±1,2*	26,4±3,1*
Метронидазол	23,2±1,7*	23,5±2,9*	10,8±0,9*	18,3±2,5*
Фуразолидон	85,7±6,9	128,0±9,5	133,3±15,6	73,2±5,9
Лития карбонат	55,7±5,8*	88,3±7,9*	64,3±5,3*	60,0±7,8
Апоморфин	80,7±9,1	100,3±8,3	95,5±7,3*	62,1±5,8
Хлордиазепоксид	75,9±8,4*	101,8±12,2	91,7±8,7*	48,1±3,9*
Хлорпротиксен	70,6±5,6*	98,0±7,3	90,1±7,1*	65,7±6,2

Примечание – здесь и в таблице 4.7 двумя звездочками отмечены статистически значимые различия с контрольной группой; одной звездочкой – статистически значимые различия с острой алкогольной интоксикацией

Таблица 4.7. – Активность альдегиддегидрогеназы (нмоль/мин/г ткани) в разных отделах головного мозга крыс при некоторых препарат-алкогольных реакциях (субстрат-бензальдегид)

Группа	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
Контроль	136,1±11,4	157,6±13,2	182,7±12,7	149,5±12,7
Этанол	140,8±9,6	117,7±8,9**	135,9±10,3**	119,3±9,7
Тетурам	37,8±2,5*	17,6±2,0*	39,8±3,4*	34,4±2,6*
Цианамид	73,7±8,8*	72,7±6,9*	68,5±7,3*	77,9±5,9*
Метронидазол	35,6±4,1*	52,2±6,3*	49,7±3,8*	29,2±2,7*
Фуразолидон	89,2±5,7*	136,1±15,2	136,5±12,8	92,7±8,0
Лития карбонат	87,0±6,9*	138,3±9,8	149,0±11,3	95,1±4,7*
Апоморфин	116,1±16,5	128,8±10,3	150,3±17,2	120,5±9,4
Хлордиазепоксид	82,1±6,2*	115,4±8,7	118,9±7,5	64,9±8,3*
Хлорпротиксен	87,6±9,4*	117,1±9,9	116,2±7,3	90,6±9,8

Введение этанола на фоне действия тетурама не изменяет проницаемость глюкозы через ГЭБ в сравнении с острой алкоголизацией в таламической области, мозжечке, стволе мозга и стриатуме (табл. 4.8). В коре больших полушарий уровень метки статистически значимо увеличивается на 37% в сравнении с первой группой. Наиболее существенное снижение проникновения меченой глюкозы в кору больших полушарий при алкогольной интоксикации (табл. 4.9) соотносится с наибольшим приростом накопления метки в этом же отделе при совместном действии этанола и тетурама. Следовательно, тетурам обладает избирательной «метаболической тропностью» к разным структурам мозга. На проникновение веществ в головной мозг влияют региональные различия в проницаемости эндотелия мозговых капилляров и общей площади их поверхности в расчете на единицу массы мозга. Так, разные соединения проникают в серое вещество мозга, где число капилляров выше, обычно быстрее, чем в относительно хуже васкуляризованное белое вещество.

Тетурам, являясь ингибитором АлДГ, повышает уровень ацетальдегида [119]. В этой связи эффекты этанола на транспорт глюкозы через ГЭБ, очевидно, не реализуются за счет ацетальдегида. Подтверждают это эффекты цианамид на транспорт глюкозы через ГЭБ. При цианамид-алкогольной реакции не обнаружено достоверных различий уровня радиоактивности в исследуемых регионах мозга в сравнении с введением этанола (табл. 4.8). В то же время содержание ацетальдегида в крови при цианамид-алкогольной реакции в 2,3 раза выше, чем при тетурам-алкогольной, и в 4,4 раза выше, чем при острой алкоголизации (табл. 4.2).

Метронидазол в комбинации с алкоголем оказывает более выраженное (в сравнении с тетурамом) действие на состояние ГЭБ для транспорта глюкозы. Отмечается резкое ингибирование проникновения глюкозы через ГЭБ (табл. 4.8). Уровень метки при метронидазол-алкогольной реакции составляет в коре больших полушарий 54%, в таламической области и мозжечке 42%, стволе мозга и стриатуме 44% от такового при острой алкоголизации. Этот эффект сопряжен со значительным увеличением содержания глюкозы в мозге при метронидазол-алкогольной реакции (табл. 4.12). То есть изменение со стороны ГЭБ можно рассматривать как регуляторно-адаптационный сдвиг, направленный на нормализацию количества глюкозы в мозговой ткани.

Таблица 4.8. – Проницаемость гематоэнцефалического барьера для $^{14}\text{C}_{1-6}$ – глюкозы (число распадов/мин/мг) при некоторых препарат-алкогольных реакциях

Группа	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга	Стриатум
Этанол	192,7±26,3	219,4±13,1	222,1±12,8	213,7±10,3	172,5±19,5
Тетурам	263,7±17,8*	217,6±20,2	228,0±16,3	205,7±11,6	187,3±11,5
Цианамид	229,5±11,4	222,7±11,2	217,7±7,1	206,6±7,9	–
Метронидазол	104,5±12,2*	92,9±7,6*	94,3±13,9*	93,9±13,1*	75,8±8,8*

Имеет значение и тот факт, что метронидазол легко проникает через ГЭБ. Максимальная концентрация его в спинномозговой жидкости, равная 43-76% от таковой в крови, регистрируется через 1-2 часа [137]. Радиоактивность крови при метронидазол-алкогольной реакции не изменяется в сравнении с острой алкоголизацией.

Таким образом, противоалкогольные препараты, используемые в наркологической практике, трансформируют эффекты этанола на проницаемость глюкозы через ГЭБ. Цианамид не изменяет сниженный этанолом транспорт глюкозы в мозговую ткань. Повышение проницаемости в корковом отделе мозга при тетурам-алкогольной реакции может в известной степени отражать изменение функциональной активности данного отдела мозга. Резкое снижение проницаемости глюкозы через ГЭБ при метронидазол-алкогольной реакции следует учитывать для более полного понимания молекулярных механизмов действия этого препарата и нервно-психических нарушений, имеющих место при его применении.

4.1.1 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при тетурам-алкогольной реакции

Тетурам, введенный животным за час до введения этанола, трансформирует эффекты последнего на обмен глюкозы в мозге. Причем отмечается разная степень выраженности действия препарата в исследуемых регионах мозга. Содержание глюкозы в коре больших полушарий не изменяется, а в таламической области и стволе мозга снижается на 60 и 32%, соответственно (табл. 4.9). Активность ферментов гликолиза меняется разнонаправленно. Активность ФФК повышается в коре больших полушарий на 52%, а в стволе мозга – на 69%. Другой лимитирующий фермент гликолиза ПК при совместном действии тетурама и алкоголя снижает свою активность в коре больших полушарий, не изменяя ее в других образованиях мозга. Активность ЛДГ снижается во всех регионах мозга, что, очевидно, обусловлено изменением редокс-состояния в данных условиях. Кроме того, показано прямое ингибирующее влияние тетурама и его метаболита диэтилдитиокарбамата на активность ЛДГ [119]. Механизмы изменения активности ферментов гликолиза при тетурам-

алкогольной реакции, по всей вероятности, индивидуальны для каждого из них. Нагрузка этанолом на фоне действия тетурама уменьшает содержание лактата в исследуемых областях мозга, что связано с ингибированием ЛДГ. Причем уровень субстрата в коре ниже, чем в таламической области и стволе мозга. Как отмечалось выше, этанол в аналогичной дозе вызывает избирательную активацию гликолиза в корковом отделе мозга. При тетурам-алкогольной реакции этот эффект этанола нивелируется.

Таблица 4.9. – Активность ферментов (нмоль/мг белка/мин) и содержание субстратов (мкмоль/г) углеводного обмена в разных отделах головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации (числитель) и тетурам-алкогольной реакции (знаменатель)

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга
Глюкоза	$\frac{1,95 \pm 0,16}{1,64 \pm 0,12}$	$\frac{2,31 \pm 0,18}{0,92 \pm 0,09 *}$	$\frac{2,50 \pm 0,15}{1,71 \pm 0,18 *}$
ФФК	$\frac{77,5 \pm 4,5}{118,1 \pm 9,1 *}$	$\frac{61,1 \pm 4,6}{121,8 \pm 5,7 *}$	$\frac{67,2 \pm 5,3}{113,3 \pm 9,9 *}$
ПК	$\frac{181,1 \pm 10,8}{132,0 \pm 12,0 *}$	$\frac{165,1 \pm 11,6}{156,2 \pm 13,4}$	$\frac{176,3 \pm 10,9}{163,4 \pm 11,9}$
ЛДГ	$\frac{986,3 \pm 52,8}{692,8 \pm 59,3 *}$	$\frac{995,1 \pm 66,9}{754,0 \pm 62,7 *}$	$\frac{920,6 \pm 59,4}{708,2 \pm 66,1 *}$
Лактат	$\frac{2,65 \pm 0,12}{1,47 \pm 0,20 *}$	$\frac{2,94 \pm 0,13}{2,04 \pm 0,13 *}$	$\frac{2,97 \pm 0,08}{2,06 \pm 0,07 *}$
Г-6-ФДГ	$\frac{20,3 \pm 1,4}{22,6 \pm 2,7}$	$\frac{19,8 \pm 0,5}{26,8 \pm 3,0 *}$	$\frac{27,5 \pm 1,2}{37,6 \pm 2,3 *}$
ТК	$\frac{12,9 \pm 1,0}{14,9 \pm 1,0}$	$\frac{16,7 \pm 1,9}{23,2 \pm 2,0 *}$	$\frac{17,6 \pm 1,5}{30,4 \pm 2,4 *}$

Примечание – здесь и в таблице 4.5 звездочкой показаны статистически значимые различия в сравнении с острой алкогольной интоксикацией

Функциональное состояние ПФП в ткани головного мозга также изменяется при тетурам-алкогольной реакции (табл. 4.9). Активность Г-6-ФДГ повышается в таламической области и стволе мозга, не изменяясь в коре больших полушарий. Изменение активности ТК прослеживает взаимосвязь с таковыми для Г-6-ФДГ, что говорит о скоординированности неокислительной ветви ПФП в исследуемых условиях. Острая алкогольная интоксикация сопровождается ингибированием ферментов ПФП в ряде отделов мозга, за исключением коры больших полушарий. Тетурам нормализует сниженную активность ферментов ПФП и в данном случае может рассматриваться как корригирующий фактор.

Таблица 4.10. – Активность креатинкиназы (Ед/мг белка/час) и АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации (числитель) и тетурам-алкогольной реакции (знаменатель)

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга
АТФ	$\frac{2,93 \pm 0,35}{2,03 \pm 0,23}$	$\frac{3,06 \pm 0,25}{1,84 \pm 0,16 *}$	$\frac{3,24 \pm 0,24}{1,94 \pm 0,16 *}$
АДФ	$\frac{0,56 \pm 0,06}{0,68 \pm 0,06}$	$\frac{0,41 \pm 0,03}{0,69 \pm 0,05 *}$	$\frac{0,37 \pm 0,04}{0,74 \pm 0,08 *}$
КФ	$\frac{5,12 \pm 0,37}{3,57 \pm 0,21 *}$	$\frac{5,01 \pm 0,43}{3,62 \pm 0,30 *}$	$\frac{5,55 \pm 0,29}{4,09 \pm 0,42 *}$
Р неорг.	$\frac{9,20 \pm 0,86}{10,91 \pm 0,97}$	$\frac{9,03 \pm 0,71}{12,72 \pm 1,25 *}$	$\frac{8,14 \pm 0,67}{10,32 \pm 1,15}$
КК	$\frac{179,4 \pm 18,2}{150,5 \pm 19,6}$	$\frac{141,4 \pm 18,9}{182,7 \pm 13,4}$	$\frac{134,5 \pm 19,5}{184,7 \pm 20,8}$
АТФаза	$\frac{9,8 \pm 0,8}{10,9 \pm 1,0}$	$\frac{9,3 \pm 0,7}{13,7 \pm 1,2 *}$	$\frac{10,1 \pm 0,9}{11,8 \pm 1,0}$

Таблица 4.11. – Активность кислой и щелочной фосфатаз (Ед Боданского), глюкозо-6-фосфатазы (мкмоль/мл плазмы/час) в плазме крови у крыс при острой алкогольной интоксикации и тетурам-алкогольной реакции

Группа	Щелочная фосфатаза	Кислая фосфатаза	Глюкозо-6-фосфатаза
Контроль	1,35±0,24	1,70±0,37	27,20±7,81
Этанол	6,45±0,81	5,51±0,60	121,63±29,02
Тетурам + этанол	3,68±0,40	2,18±0,61	166,04±15,10
p	1-2 p<0,001	1-2 p<0,001	1-2 p<0,02
	2-3 p<0,02	2-3 p<0,01	2-3 p<0,5

При острой алкогольной интоксикации в коре больших полушарий, таламической области и в стволе мозга оно равняется 8,33; 8,27 и 8,97 мкмоль/г, соответственно, а при тетурам-алкогольной реакции снижается до 5,99; 5,80 и 6,40 мкмоль/г, соответственно. Активность АТФазы при этом повышается в таламической области и соответствует максимальному содержанию здесь фосфора неорганического.

Учитывая часто регистрируемое повышение активности фосфатаз при злоупотреблении алкоголем [129], их используют в качестве одного из компонентов комплексной диагностики алкоголизма. Однако чувствительность данных энзиматических тестов при совместном введении этанола и тетурама не исследовалась. Однократное введение этанола приводит к выраженной гиперферментемии фосфатаз (табл. 4.11). Активность кислой фосфатазы повышается в 3,2 раза, глюкозо-6-фосфатазы в 4,5 раза, щелочной фосфатазы в 4,8 раза в сравнении с контролем. Это свидетельствует о нарушении проницаемости клеточных мембран уже при однократном введении этанола. Причем самый чувствительный тест в данном случае – щелочная

фосфатаза. При тетурам-алкогольной реакции происходят разнонаправленные изменения. Активность кислой и щелочной фосфатаз снижается в сравнении с острой алкоголизацией на 60 и 43%, соответственно, а глюкозо-6-фосфатазы повышается на 36%. Выявленная закономерность обусловлена, очевидно, несколькими причинами. Во-первых, разной тканевой локализацией изучаемых ферментов. Во-вторых, неодинаковой чувствительностью органов и тканей к действию этанола. Следует учитывать индивидуальность прямых эффектов этанола и ацетальдегида на данные ферменты.

Таким образом, тетурам при совместном введении с этанолом в основном предотвращает эффекты последнего на гликолиз, ПФП, пул АТФ-КФ в ткани мозга. Следовательно, вегето-соматические нарушения при тетурам-алкогольной реакции не связаны с изменением углеводно-энергетического обмена в ЦНС. Первоочередную роль здесь играют, очевидно, ацетальдегидемия, нейромедиаторные нарушения и дезинтеграция клеточных мембран.

4.1.2 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при метронидазол-алкогольной реакции

Нагрузка этанолом на фоне действия метронидазола приводит к значительному увеличению содержания глюкозы во всех исследуемых отделах мозга в сравнении с острой алкоголизацией (табл. 4.12). Однако это увеличение выражено в разной степени: в коре больших полушарий на 286%, в таламической области на 115%, а в стволе на 159%. В этих условиях содержание субстрата в коре выше, чем в таламусе. Существенное увеличение количества глюкозы в мозге при метронидазол-алкогольной реакции может отражать замедление утилизации этого субстрата или усиление поступления глюкозы из крови. Уровень гликемии при этом увеличивается в сравнении с острой алкогольной интоксикацией ($9,73 \pm 0,76$; $7,68 \pm 0,53$ ммоль/л, соответственно; $p < 0,05$). Однако следует учитывать значительное ингибирование проникновения глюкозы через ГЭБ при совместном действии этанола и метронидазола (табл. 4.8). Глюконеогенез не вносит, очевидно, существенной роли в пополнение пула глюкозы, так как интенсивность данного

процесса в головном мозге мала, невелики здесь и запасы гликогена.

При введении алкоголя на фоне действия метронидазола выявляются разнонаправленные эффекты по активности ферментов гликолиза. Для ФФК отмечается дальнейшая выраженная активация фермента (табл. 4.12). В то же время активность ПК в исследуемых областях мозга снижается. Это, по всей вероятности, связано с прямыми эффектами этанола (ацетальдегида) на изучаемые ферменты. Активирующее действие этанола на ФФК мозга было отмечено ранее. О конкретном механизме этой активации в настоящее время говорить трудно. Необходимо учитывать влияние самого препарата или продуктов его биотрансформации на молекулы фермента, что требует дополнительных кинетических исследований. Активность ПК при действии метронидазола и алкоголя снижается, в коре больших полушарий она становится ниже, чем в стволе мозга ($p < 0,05$). Наряду со снижением активности этого фермента отмечается увеличение содержания глюкозы и снижение уровня лактата в исследуемых отделах мозга. В большей степени данный сопряженный эффект выражен в коре больших полушарий, в меньшей – в таламической области. Активность ЛДГ при метронидазол-алкогольной реакции снижается только в коре больших полушарий, что соответствует более низкому здесь содержанию лактата.

При назначении метронидазола снижается интенсивность ПФП в ткани головного мозга. Активность Г-6-ФДГ уменьшается в таламической области и стволе, а ТК – в таламической области. Так как на фоне действия тетурама и метронидазола активность ферментов ПФП в таламической области и стволе мозга изменяется разнонаправленно, при тетурам-алкогольной реакции она в 1,5-2 раза выше, чем при назначении метронидазола.

Существенные отклонения происходят в энергетическом обмене ткани головного мозга при метронидазол-алкогольной реакции (табл. 4.13). Уровень АТФ, повышенный при острой алкогольной интоксикации, продолжает увеличиваться на фоне действия метронидазола. Это указывает на значительное угнетение метронидазолом процессов утилизации макроэргических соединений в ЦНС, что подтверждается повышением содержания

КФ в трех исследуемых регионах ЦНС. Данный метаболический сдвиг является, очевидно, адаптационным, направленным на компенсацию повышенного уровня АТФ. Об этом свидетельствует активация КК в этих же регионах мозга. Концентрация АДФ при метронидазол-алкогольной реакции снижается в таламической области и стволе, а уровень $P_{неорг.}$ – только в стволе мозга. Происходит существенное повышение суммарного содержания высокоэнергетических соединений, которое увеличивается в коре больших полушарий на 30%, в таламической области на 41%, а в стволе мозга на 50% в сравнении с острой алкогольной интоксикацией. Активность АТФазы при этом статистически значимо не изменяется, однако прослеживается тенденция к ее снижению.

Таблица 4.12. – Активность ферментов (нмоль/мг белка/мин) и содержание субстратов (мкмоль/г) углеводного обмена в разных отделах головного мозга крыс при метронидазол-алкогольной реакции

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга
Глюкоза	7,52±0,66*	4,96±0,40*	6,25±0,48*
ФФК	120,5±8,0*	120,6±4,1*	120,6±9,1*
ПК	120,2±5,6*	125,1±7,1*	139,4±5,5*
ЛДГ	724,5±53,3*	859,3±72,1	811,7±62,9
Лактат	1,97±0,11*	2,42±0,13*	2,24±0,08*
Г-6-ФДГ	20,72±1,67	16,40±1,08*	19,84±1,64*
ТК	9,93±0,87	11,43±0,94*	16,25±1,48

Примечание – звездочкой показаны статистически значимые различия в сравнении с острой алкогольной интоксикацией

Таблица 4.13. – Активность креатинкиназы (Ед/мг белка/час) и АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при метронидазол-алкогольной реакции

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга
АТФ	4,22±0,23*	4,82±0,19*	5,91±0,36*
АДФ	0,71±0,05	0,76±0,08*	0,80±0,08*
КФ	6,27±0,31*	6,43±0,44*	7,19±0,48*
Р неорг.	11,30±1,27	11,52±1,40	11,93±1,08*
КК	274,2±7,5*	285,0±13,6*	293,0±8,4*
АТФаза	8,24±0,76	7,90±0,58	8,13±0,84

Примечание – звездочкой показаны статистически значимые различия в сравнении с острой алкогольной интоксикацией

Изменение показателей углеводно-энергетического обмена при совместном действии этанола и метронидазола носит однонаправленный характер в разных отделах мозга. Процессы переаминирования изменяются в отдельных структурах в противоположных направлениях. Так, активность АлАТ и АсАТ при метронидазол-алкогольной реакции снижается в коре и таламической области в сравнении с острой алкогольной интоксикацией, а в стволе мозга их активность увеличивается. Это может отражать изменение нейромедиаторного баланса и реакции пластического обмена в исследуемых мозговых образованиях.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что метронидазол при совместном введении с этанолом потенцирует вызываемые последним нарушения углеводно-энергетического обмена в ткани головного мозга. Они проявляются в значительном ингибировании катаболизма глюкозы и макроэргических соединений с повышением их содержания в ЦНС. Эти впервые выявленные данные могут быть полезными для обоснования дифференцированного применения метронидазола в нарко-

логической практике с учетом психоневрологических осложнений алкоголизма.

4.1.3 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при цианамид-алкогольной реакции

Изучение нейрохимических эффектов последующих шести фармакологических препаратов проводилось на одной экспериментальной модели с общими группами сравнения – контроль и острая алкогольная интоксикация. В связи с этим в таблице 4.14 представлены значения исследуемых показателей углеводно-энергетического обмена в разных отделах головного мозга при острой алкогольной интоксикации (2,5 г/кг) в сравнении с которыми будут приведены полученные результаты при совместном введении этанола и препаратов – разделы 4.1.3-4.1.8.

Введение этанола на фоне действия цианамидов сопровождается значительным снижением активности ГК в ткани мозга (табл. 4.15). Степень снижения одинакова в разных отделах мозга и колеблется в пределах 52-54% от уровня при острой алкоголизации. Активность ФФК при цианамид-алкогольной реакции снижается в коре и стволе мозга. В таламической области и мозжечке активность этого фермента не изменяется. Несмотря на разную степень ингибирования ФФК, не отмечается различий в ее активности между отделами мозга. Ингибирование цианамидом активности ФФК опосредовано, очевидно, возможностью образования этим препаратом ковалентных связей с сульфгидрильными группами в активных центрах ферментов. Известно, что для ФФК сульфгидрильные группы связаны с активным центром [138] и не имеют отношения к регуляторному. Механизм снижения активности ГК представляется иным. ГК мозговой ткани ингибируется кислыми фосфолипидами – фосфатидилсерином и кардиолипином. При цианамид-алкогольной реакции происходит повышение содержания кардиолипина в головном мозге [139], который, очевидно, и опосредует ингибирование ГК.

Активность ЛДГ при цианамид-алкогольной реакции снижается в изучаемых отделах мозга. Отмечается более выраженное, в сравнении с другими отделами, снижение активности ЛДГ в стволе мозга – на 49%, тогда как в таламической

области – на 21%, а в мозжечке – на 27%. Такая динамика активности ЛДГ обуславливает более низкий ее уровень в стволе мозга по отношению к другим отделам. Регистрируемое снижение активности ЛДГ при цианамид-алкогольной реакции свидетельствует об инактивации процессов анаэробного метаболизма в этих условиях по сравнению с острой алкогольной интоксикацией, что является следствием ингибирования окисления этанола цианамидом. В связи с этим уменьшается функциональная значимость анаэробных процессов, выраженных при действии этанола [109]. Следовательно, цианамид кальция можно рассматривать в качестве реагента для снятия метаболических эффектов этанола.

Содержание глюкозы при нагрузке этанолом на фоне введения цианамида не изменяется в коре и таламической области, повышаясь в мозжечке и стволе мозга. Это свидетельствует об ингибировании утилизации глюкозы в последних двух отделах при действии цианамида. Если в стволе повышение уровня субстрата соотносится с наиболее выраженным снижением активности ферментов гликолиза, то в мозжечке активность ФФК достоверно не снижается. Содержание лактата повышается в коре больших полушарий, достоверно не изменяясь в других областях мозга. В корковом отделе увеличение концентрации лактата отмечается при сниженной прямой активности ЛДГ, что может быть следствием замедления дальнейшей утилизации этого субстрата или изменения соотношения прямой и обратной лактатдегидрогеназной реакции. В то же время повышенный уровень лактата свидетельствует о формировании гипоксического состояния в корковом отделе мозга при цианамид-алкогольной реакции.

Суммарно оценивая полученные результаты, можно заключить, что при совместном действии цианамида и этанола происходит угнетение гликолиза в головном мозге. Степень этих изменений носит дифференцированный характер в разных отделах и в наибольшей степени проявляется в коре и стволе.

Таблица 4.14. – Активность ферментов гликолиза и ПФП (нмоль/мг белка/мин), креатинкиназы (Ед/мг белка/час) и АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации

Показатель	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
Глюкоза	2,30±0,17	2,69±0,21	2,39±0,20	2,96±0,19
ГК	36,62±3,64	36,03±2,29	33,45±1,77	37,02±0,97
ФФК	161,1±6,4	152,8±11,4	141,1±8,9	175,3±15,2
ПК	198,2±14,2	186,4±20,1	216,1±10,3	217,2±11,6
ЛДГ	1180,2±67,0	1037,5±89,1	1072,4±63,0	981,6±49,0
Пируват	0,131±0,011	0,150±0,009	0,152±0,013	0,173±0,02
Лактат	2,08±0,17	2,45±0,22	2,24±0,19	2,42±0,14
Г-6-ФДГ	20,34±1,41	19,81±0,52	21,32±1,70	27,54±1,20
ТК	12,81±1,00	16,72±1,95	15,70±1,41	17,63±1,50
АТФ	3,11±0,33	3,32±0,24	3,76±0,20	3,47±0,30
КФ	4,69±0,37	4,86±0,33	5,05±0,42	4,98±0,45
Креатинин	0,85±0,07	0,74±0,06	0,67±0,05	0,63±0,06
Р неорг.	11,45±1,40	13,91±1,27	13,42±1,14	7,91±0,60
КФК	169,1±14,5	172,4±16,2	199,0±11,6	213,1±9,6
АТФаза	10,94±0,64	11,91±1,10	10,71±0,63	9,53±0,68

Примечание – в таблицах 4.15-4.20 звездочкой отмечены статистически значимые различия в сравнении с показателями, приведенными в таблице 4.14

Таблица 4.15. – Активность ферментов углеводного обмена (нмоль/мг белка/мин), АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при назначении цианамида и этанола

Показатель	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
ГК	20,03±2,19*	18,92±2,36*	18,10±1,52*	19,94±2,07*
ФФК	129,9±11,0*	130,3±10,4	125,4±9,1	134,1±6,2*
ЛДГ	806,5±42,0*	815,1±37,0*	785,3±65,0*	588,0±23,0*
Глюкоза	2,74±0,26	2,81±0,21	3,67±0,41*	3,75±0,30*
Лактат	3,19±0,29*	2,75±0,24	2,52±0,20	2,76±0,26
Г-6-ФДГ	14,11±0,86*	17,50±2,18	26,23±2,03	21,05±0,45*
АТФ	2,36±0,24	3,69±0,31	5,16±0,49*	3,98±0,33
КФ	3,40±0,35*	3,52±0,29*	4,48±0,45	3,43±0,30*
АТФаза	9,65±0,98	10,18±1,33	7,40±0,69*	9,96±0,83

При цианамид-алкогольной реакции отмечается снижение активности ферментов ПФП в ткани мозга. Активность Г-6-ФДГ статистически значимо снижается в коре и стволе мозга, а 6-ФГДГ – во всех отделах ЦНС. Как отмечалось выше (гл. 4.1.1), тетурам при совместном назначении с этанолом повышает активность ферментов окислительной ветви ПФП. Тетурам и цианамид относятся к препаратам аверсивного действия и повышают уровень ацетальдегида [118]. Следовательно, их разнонаправленные эффекты на активность Г-6-ФГД не связаны с блокированием биотрансформации этанола. Это достигается, по всей вероятности, посредством индивидуальных механизмов воздействия данных препаратов или продуктов их метаболизма на молекулу энзима. Активность ТК при цианамид-алкогольной реакции повышается в стриатуме, не изменяясь в других регионах мозга.

Изменение энергетического обмена при цианамид-алкогольной реакции проявляется также дифференцированно в разных структурах ЦНС. Содержание АТФ статистически значимо повышается в мозжечке и отмечается тенденция к ее снижению в коре больших полушарий. На этом фоне уровень АТФ в коре больших полушарий ниже, а в мозжечке выше, чем в других регионах мозга. Локальное повышение концентрации АТФ в мозжечке не является следствием активации энергопроизводящих процессов и может быть связано с ингибированием АТФазной активности в данном образовании ЦНС. Содержание КФ снижается в коре, таламической области и в стволе мозга, что указывает на активацию его катаболизма. Это подтверждается повышением активности КФК, которое отмечается во всех исследуемых отделах мозга.

На фоне совместного действия этанола и цианамидов в ткани мозга снижается интенсивность процессов трансаминирования. На это указывает снижение активности АлАТ и АсАТ в коре больших полушарий, таламической области и в мозжечке. В этих же регионах ЦНС отмечается ингибирование ГГТП. Выявленные изменения согласуются с уменьшением содержания аланина, валина, лейцина и других аминокислот в ткани мозга при цианамид-алкогольной реакции [140].

4.1.4 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и карбоната лития

Препараты лития обладают выраженным антиманиакальным действием, широко используются в психиатрической практике как лечебное и профилактическое средство [117, 118]. Они с успехом применяются для купирования приступов маниакально-депрессивных психозов и аффективных расстройств. Известно, что хронический алкоголизм в ряде случаев сопровождается аффективными нарушениями именно такого типа [6, 104]. Это послужило поводом использования солей лития для лечения пациентов с алкоголизмом с эффективной патологией в картине заболевания. Накопленные в последние годы клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности препаратов лития в лечении алкоголизма [6, 118]. Несмотря на растущее число работ, посвященных терапии литием, механизм

его лечебного действия остается невыясненным. Отмечают, что терапевтическая эффективность солей лития в определенной степени обусловлена их влиянием на углеводный и энергетический обмен [57, 131]. Модуляция метаболизма глюкозы при действии лития вызывает изменение энергетического статуса клетки и, как следствие этого, – трансформацию энергозависимых функциональных процессов головного мозга. Она проявляется в снижении функциональной подвижности и возбудимости мозговых структур, изменении характера межцентральных связей.

Показано [57], что энергетический метаболизм – общая точка приложения действия лития у пациентов, находящихся в разных психических состояниях, влияя на которую, литий отчасти реализует свои психофармакологические свойства. Принимая во внимание достаточно частое применение лития в психиатрической практике [118] и у пациентов с алкоголизмом [117], нельзя исключить возможность приема алкоголя на фоне действия препаратов лития. В этой связи необходимо учитывать интеграцию эффектов лития и этанола на энергопроизводящие процессы в ткани мозга, разных его отделах.

Карбонат лития изменяет влияние алкоголя на гликолиз. При их совместном назначении снижается активность ФФК, ПК и ЛДГ во всех изучаемых отделах мозга (табл. 4.16). Причем степень ингибирования выражена практически в одинаковой степени в разных мозговых образованиях. Для ФФК она колеблется в пределах 31-41%, ПК – в пределах 31-39%, а для ЛДГ – в пределах 36-38%. Этот эффект согласуется с литературными данными, полученными на целом мозге при введении препаратов лития [141]. Количественно однотипный эффект лития в разных мозговых образованиях может быть связан с одинаковым его распределением в структурах мозга.

Более разнородные эффекты получены при нагрузке этанолом на фоне введения лития по содержанию субстратов. Уровень глюкозы достоверно повышается при этом в коре больших полушарий – на 34%, в мозжечке – на 74%, не изменяясь в таламической области и стволе мозга. В этой экспериментальной группе содержание глюкозы в мозжечке выше, чем в коре и стволе мозга ($p < 0,05$). Повышение уровня глюкозы – это, очевидно,

результат потенцирования действия обоих соединений. Этанол и препараты лития, назначаемые порознь, замедляют утилизацию глюкозы в мозговой ткани и приводят к повышению ее уровня. Однако данная закономерность не проявляется при совместном назначении этанола и карбоната лития в таламической области и стволе мозга. Это может быть результатом суммарной интеграции эффектов вводимых реагентов на метаболические пути формирования пула глюкозы в приведенных выше отделах мозга.

Этанол на фоне введения лития приводит к дальнейшему, в сравнении с острой алкоголизацией, повышению уровня лактата в коре и стволе мозга. В таламической области и мозжечке уровень субстрата не изменяется. Следовательно, карбонат лития потенцирует действие этанола по увеличению содержания глюкозы и лактата в ряде отделов мозга. В то же время активность ФФК и ЛДГ уменьшается во всех изучаемых отделах. Для коркового отдела мозга, где отмечается активация гликолиза в острой фазе алкоголизации, это может носить в определенном смысле корригирующий (терапевтический) эффект.

Таблица 4.1. – Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг белка/мин), креатинкиназы (Ед/мг белка/час) и АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при назначении карбоната лития и этанола

Показатель	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
ФФК	111,2±6,5*	95,9±5,4*	92,8±11,5*	102,0±8,7*
ПК	120,4±8,5*	121,1±9,5*	137,5±15,7*	149,4±15,3*
ЛДГ	732,3±65,2*	664,5±59,4*	683,2±75,0*	624,1±66,3*
Глюкоза	3,09±0,27*	3,36±0,30	4,16±0,33*	3,14±0,24
Лактат	3,09±0,10*	2,93±0,10	2,61±0,12	2,98±0,11*
АТФ	3,22±0,18	4,32±0,29*	5,03±0,39*	4,46±0,35
КФ	6,61±0,40*	5,98±0,37*	6,37±0,38*	6,42±0,42*
Р неорг.	12,20±0,57	9,74±0,44*	10,02±0,91*	9,56±0,55
КК	276,9±25,7*	208,3±25,7	276,2±24,4*	240,7±27,4
АТФаза	9,03±0,65	8,21±0,54*	7,43±0,31*	8,10±0,66

Лития карбонат изменяет влияние алкоголя на энергетический обмен в мозге. При их совместном назначении уровень АТФ в мозжечке и таламической области повышается, а в коре и стволе мозга достоверных изменений не выявлено. Как было показано выше, при введении этанола и лития происходит однотипное ингибирование гликолитических ферментов в разных отделах мозга. Следовательно, возможные региональные различия в наработке АТФ в исследуемых экспериментальных условиях могут реализоваться на митохондриальном и мембранном уровнях – цикле трикарбоновых кислот или цепи тканевого дыхания. Активность КК повышается в коре больших полушарий и мозжечке, не изменяясь в стволе и таламической области. Наиболее выраженная активация КК в коре больших полушарий согласуется с отсутствием здесь прироста уровня АТФ. Повышение активности КК свидетельствует об ускорении метаболизма макроэргических фосфатов в корковом отделе мозга и мозжечке при действии лития.

Отмечают [142], что стимуляция литием образования макроэргических фосфатов в значительной степени обусловлена за счет аккумуляции энергии в форме КФ. Действительно, содержание КФ повышается во всех исследуемых регионах мозга, но в большей степени – в коре больших полушарий (табл. 4.16). При комбинированном введении этанола и лития в коре и мозжечке происходит наиболее выраженное ингибирование метаболизма глюкозы – основного энергетического субстрата в ткани мозга. Этим, очевидно, обусловлена активация регуляторных механизмов поддержания уровня АТФ за счет сопряженной системы АТФ-КФ. Совместное введение лития и этанола приводит к снижению АТФазной активности в таламической области и мозжечке, достоверно не изменяя ее в других образованиях мозга. Это логично согласуется с повышением в этих же областях мозга уровня АТФ и снижением концентрации Р неорг. Этанол и препараты лития при назначении в отдельности ингибируют АТФазу в ткани мозга [143]. Совместное их назначение приводит к потенцированию данного эффекта только в таламической области и мозжечке. Это позволяет предположить разную реализацию интегрированных эффектов этанола и лития на состояние энергетического обмена в отдельных мозговых образованиях.

Таким образом, совместное введение этанола и карбоната лития наиболее выражено тормозит скорость утилизации АТФ в таламической области и мозжечке. Снижение интенсивности энергетического обмена в данных областях мозга может сопровождаться изменением функций в первую очередь этих образований при комбинированном действии этанола и лития. Частично это может определять нормализующее действие препаратов лития при маниакально-депрессивных проявлениях алкоголизма, опосредуемых нарушением функциональной активности таламической области [109].

4.1.5 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и фуразолидона

Фуразолидон обладает сенсibiliзирующим действием к этанолу и используется для курсового лечения алкоголизма и поддерживающей терапии [117]. Препарат хорошо переносится пациентами и редко вызывает побочные эффекты. Фуразолидон-алкогольные пробы протекают легче, чем тетурам-алкогольные, что показано на клиническом и экспериментальном материале. Рекомендуется применять фуразолидон для лечения алкоголизма в случаях неэффективности других форм терапии и при наличии сопутствующих соматических заболеваний. Схожими с фуразолидоном сенсibiliзирующими к алкоголю свойствами обладает и другой представитель нитрофуранового ряда – фурадонин, что обусловило его использование в комбинированной сенсibiliзирующей терапии алкоголизма.

При фуразолидон-алкогольной реакции отмечается ингибирование лимитирующего фермента гликолиза ФФК в коре больших полушарий, таламической области и стриатуме на 20, 24 и 22%, соответственно, в сравнении с острой алкогольной интоксикацией (табл. 4.17). Активность ПК статистически значимо снижается в коре больших полушарий и стриатуме, что свидетельствует об ингибировании гликолиза в данных регионах мозга при совместном назначении фуразолидона и этанола. Подтверждает это изменение количества субстратов гликолиза в корковом отделе мозга (уровень субстратов в стриатуме не определяли из-за лимитирующего количества ткани этого отдела).

Содержание глюкозы в коре больших полушарий при фуразолидон-алкогольной реакции повышается, а уровни пирувата и лактата снижаются.

Таблица 4.17. – Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг белка/мин) и креатинкиназы (Ед/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при введении этанола и фуразолидона

Показатель	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
ФФК	128,6±6,1*	116,1±8,9*	125,7±2,8	141,9±8,4
ПК	145,3±12,4*	150,2±15,4*	186,4±10,5	186,1±19,2
Глюкоза	3,42±0,29*	3,08±0,24	2,95±0,31	3,12±0,26
Пируват	0,09±0,01*	0,12±0,02	0,14±0,01	0,11±0,01*
Лактат	1,53±0,12*	1,64±0,15*	1,88±0,16	1,97±0,21
АТФ	2,02±0,17*	2,85±0,26	2,98±0,33	2,56±0,19*
КФ	3,21±0,24*	3,58±0,25*	4,27±0,39	3,66±0,29*
Креатинин	0,57±0,04*	0,58±0,03*	0,50±0,06	0,52±0,05
КК	256,2±19,4*	229,2±25,3	253,1±24,0	331,6±28,7*

Наиболее существенные изменения энергетического обмена при действии фуразолидона и этанола отмечаются в стволе мозга и коре больших полушарий. В этих отделах снижается содержание АТФ, повышенное при острой алкогольной интоксикации. Для корковой области это согласуется с ингибированием гликолиза и, очевидно, становится следствием снижения здесь интенсивности энергопроизводящих процессов. Уровень КФ снижается в коре больших полушарий, таламической области и стволе мозга, а содержание его производного креатинина – в двух первых регионах. Активность КК при фуразолидон-алкогольной реакции повышается в коре и стволе мозга, что свидетельствует об участии КФ в регуляции пула АТФ.

Таким образом, фуразолидон при совместном введении с этанолом оказывает преимущественное влияние на углеводно-энергетический обмен в коре больших полушарий. Оно проявляется в нормализации интенсивности гликолиза и уровня макроэргических фосфатов, повышенных на фоне острой алкогольной интоксикации. В стволовой части мозга снижение энергетического уровня отмечается при неизменной интенсивности гликолиза. В таламической области эффекты фуразолидона выражены в меньшей степени, в мозжечке они не проявляются вовсе. Механизмы избирательной метаболической тропности фуразолидона к отдельным регионам мозга требуют дальнейшей расшифровки. Возможно, они начинают реализовываться уже на уровне ГЭБ и связаны с физико-химическими особенностями молекулы фуразолидона [118].

4.1.6 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и апоморфина

Нарушение кругооборота дофамина играет важную роль в формировании патологического влечения к алкоголю, алкогольного абстинентного синдрома, острых алкогольных психозов [104]. При этих симптомокомплексах алкоголизма происходит накопление дофамина в крови и ткани мозга. В связи со специфической дофаминергической активностью апоморфина предложено использовать данный препарат для лечения ААС и для купирования «психологической зависимости» от алкоголя в период воздержания от спиртных напитков [117]. Показана высокая эффективность апоморфинотерапии в комплексе мер по купированию ААС. Малые дозы апоморфина и других агонистов дофаминовых рецепторов снижают выраженность алкогольной мотивации в эксперименте [144]. Эти эффекты апоморфина с учетом его выраженного рвотного действия позволяют одновременно воздействовать на разные звенья патогенеза алкоголизма при использовании данного препарата.

Введение этанола на фоне действия апоморфина сопровождается выраженным ингибированием активности ГК в ряде отделов мозга (табл. 4.18). Активность ФФК при этом статистически значимо не изменяется, активность ПК снижается в коре больших полушарий и стволе мозга на 20%, в мозжечке –

на 23% и в стриатуме – на 21% в сравнении с острой алкогольной интоксикацией. Ингибирование активности ЛДГ отмечается в коре, мозжечке и стволовой части мозга. Суммируя данные по изменению активности ферментов, можно говорить об ингибировании гликолиза в ткани мозга при совместном введении этанола и апоморфина, которое преимущественно выражено в коре больших полушарий, мозжечке и стволе мозга. Показано, что при введении апоморфина происходит активация ферментов гликолиза в ткани мозга, а в опытах *in vitro* он оказывает противоположный эффект. Это свидетельствует о сложном, опосредованном механизме реализации эффектов апоморфина при его введении в организм на функциональное состояние гликолиза в мозговой ткани. При комбинированном введении апоморфина и этанола следует учитывать интеграцию метаболических изменений, вызываемых каждым из этих соединений.

Таблица 4.18. – Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг белка/мин) и креатинкиназы (Ед/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при введении этанола и апоморфина

Показатель	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
ГК	31,8±3,8	23,6±1,8*	23,8±2,1*	28,2±3,0*
ПК	158,6±3,5*	159,4±13,2	166,4±11,2*	171,7±9,8*
ЛДГ	896,3±70,4*	843,1±68,5	771,2±61,8*	715,4±57,3*
Глюкоза	3,08±0,22*	2,97±0,26	3,13±0,25*	4,10±0,31*
Лактат	1,85±0,20	2,11±0,23	1,63±0,15*	1,76±0,16*
АТФ	4,04±0,25*	4,28±0,30*	5,34±0,41*	4,75±0,38*
КФ	6,28±0,35*	6,17±0,36*	6,45±0,29*	6,36±0,41*
КК	79,2±10,3*	69,6±9,7*	66,2±8,5*	110,2±14,1*

Содержание глюкозы при апоморфин-алкогольной реакции статистически значимо повышается в коре, мозжечке и стволе мозга, что отражает изменения в активности ферментов гликолиза и подчеркивает его ингибирование в данных регионах мозга (табл. 4.18). Отмечают, что апоморфин повышает утилизацию глюкозы в зонах с большим содержанием рецепторов дофамина (хвостатое ядро, черная субстанция, миндалина) и не изменяет ее в слуховой коре, гиппокампе и некоторых других регионах. Следовательно, локализация отклонений углеводного и энергетического обмена после введения апоморфина отражает функциональную активность рецепторов дофамина в экстрапирамидных образованиях, а не просто топографию дофаминергических рецепторов в структуре мозга. Уровень лактата, повышенный при острой алкогольной интоксикации, нормализуется при совместном назначении апоморфина и этанола, в мозжечке и стволе мозга, что согласуется с ингибированием здесь ЛДГ.

Существенно изменяется энергетический обмен в ткани мозга при совместном введении апоморфина и этанола. Содержание АТФ увеличивается во всех исследуемых отделах и соответствует указаниям о замедленной утилизации макроэргических соединений в мозге при действии апоморфина. Наиболее выражен этот эффект в мозжечке – на 42% и в стволе мозга – на 37% в сравнении с острой алкоголизацией. При апоморфин-алкогольной реакции в мозге повышается уровень и другого макроэрга – КФ. Активность КК при этом снижается в коре больших полушарий на 53%, таламической области – на 60%, мозжечке – на 67%, стволе мозга – на 48% и в стриатуме – на 61%. Это указывает на то, что апоморфин потенцирует эффекты этанола по ингибированию утилизации макроэргических соединений в ткани мозга.

Таким образом, апоморфин наряду с высокоспецифическим рецепторным действием оказывает существенное влияние на углеводно-энергетический обмен в ткани мозга. Следует осторожно относиться к назначению апоморфина при острой алкогольной интоксикации в силу значительного изменения энергетического уровня клеток ЦНС. Торможение утилизации глюкозы и макроэргов при апоморфин-алкогольной реакции

распространяется на многие регионы мозга и предопределяет изменение их функциональной активности на интегральной основе снижения энергообеспечения.

4.1.7 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и хлордиазепоксида

Хлордиазепоксид (элениум, хлосепид) используется для купирования ААС и некоторых симптомов нарушения психического статуса в развернутой стадии хронического алкоголизма [117]. В комплексной противоалкогольной терапии его применяют для достижения транквилизирующего и противосудорожного эффекта, для подготовки к длительной реабилитации без возникновения новой зависимости. Характерная особенность хлордиазепоксида – способность подавлять чувство страха, тревоги и напряжения, которые часто отмечаются в клинической симптоматике пациентов с алкоголизмом.

Несмотря на отсутствие общепринятых методик использования психотропных средств (в том числе и транквилизаторов) для лечения алкоголизма, считают, что они могут успешно применяться на протяжении всей болезни, а не только при обострении ее течения [104]. Устранение при алкоголизме свойственной ему психопатологии снимает, хотя бы частично, мотивационные установки пациентов на алкоголь. При употреблении хлордиазепоксида рекомендуют воздерживаться от приема алкоголя из-за потенцирования седативного эффекта. Изучены некоторые аспекты взаимодействия этанола и хлордиазепоксида. Последний значительно удлиняет продолжительность сна после введения этанола [145]. Уровень хлордиазепоксида и его диметилированного метаболита в крови и мозге на фоне острой алкогольной интоксикации достоверно выше. При хронической алкоголизации содержание препарата после его назначения в крови поддерживается на более низком уровне, тогда как у особей с зависимостью от хлордиазепоксида содержание этанола в крови ниже, чем в контроле. Это связывают с развитием перекрестной толерантности между этанолом и хлордиазепоксидом, причем толерантность к последнему не зависит от свойств плазматических мембран и обусловлена изменением бензодиазепиновых рецепторов.

Оценивая поведенческие, биохимические и физиологические механизмы действия этанола и хлордиазепоксида, следует подчеркнуть, что оба обладают антиконфликтным действием, проявляют двухфазное влияние на двигательную активность, подавляют функцию мозжечкового ц-ГМФ, снижают вызванный отменой этанола тремор и склонность к аудиогенным судорогам. Систематизированные сведения о состоянии углеводно-энергетического метаболизма в ткани мозга при совместном действии этих соединений в литературе отсутствуют.

Введение этанола на фоне действия хлордиазепоксида сопровождается снижением ГК во всех исследуемых отделах мозга, но в разной степени выраженности. В большей степени ГК ингибируется в таламической области – на 51% в сравнении с острой алкоголизацией, в меньшей степени в мозжечке – на 35%. Активность другого лимитирующего фермента гликолиза – ФФК – при этом активизируется на 56-95% в разных регионах мозговой ткани. Различий по активности ФФК между отделами мозга в данной группе не наблюдается. Активность ПК при совместном действии этанола и хлордиазепоксида достоверно не изменяется в разных образованиях мозга, хотя отмечается тенденция к ее снижению, а активность ЛДГ статистически значимо снижается в стволе мозга. Таким образом, хлордиазепоксид при комбинированном введении с этанолом оказывает разное влияние на ферменты гликолиза в головном мозге. Это, по всей вероятности, связано с индивидуальной чувствительностью изучаемых энзимов к регуляторному действию хлордиазепоксида или его метаболита. Содержание глюкозы на фоне действия хлордиазепоксида и этанола статистически значимо повышается в таламической области и коре больших полушарий. Уровень лактата снижается в стволовой части мозга, что согласуется с ингибированием здесь активности ЛДГ.

Состояние энергетического обмена также изменяется в исследуемых условиях. Содержание АТФ повышается в таламической области и проявляет тенденцию к повышению в коре больших полушарий. Эффекты этанола по увеличению концентрации КФ в мозге потенцируются на фоне действия хлордиазепоксида в коре, таламической области и мозжечке. Это обусловлено лимитированием скорости катаболизма данного

макроэрга, на что указывает снижение активности КК в данных отделах мозга. Активность АТФазы уменьшается в коре больших полушарий и таламической области. Полученные результаты позволяют заключить, что хлордиазепоксид потенцирует эффекты этанола по торможению утилизации глюкозы и макроэргических фосфатов в ткани мозга с их преимущественным акцентированием в коре больших полушарий и таламической области. Это в определенной степени может определять снижение интенсивности нейромедиаторных и электрофизиологических процессов отдельных нейрональных структур, расположенных в данных регионах и их функциональную активность.

Продолговатый мозг менее подвержен воздействию обоих соединений, что может быть связано с его филогенетически закрепленной функцией, призванной обеспечивать саморегуляцию систем жизнеобеспечения.

Таблица 4.19. – Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг белка/мин), креатинкиназы (Ед/мг белка/час) и АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при введении этанола и хлордиазепоксида

Показатель	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
ГК	21,4±2,6*	17,6±1,5*	21,6±2,1*	21,8±2,5*
ФФК	288,1±13,2*	282,2±19,5*	274,8±22,3*	272,7±14,7*
ЛДГ	989,5±86,0	1028,4±74,2	933,2±95,7*	761,0±51,8*
Глюкоза	3,24±0,22*	3,47±0,22*	2,83±0,18	2,88±0,27
Лактат	1,89±0,15	2,19±0,20	2,03±0,14	1,73±0,16*
АТФ	3,95±0,27	4,19±0,26*	4,10±0,36	3,86±0,31
КФ	5,97±0,40*	6,04±0,38*	6,47±0,45*	5,66±0,42
АТФаза	8,40±0,56*	8,81±0,67*	9,54±0,83*	8,62±0,73
КК	112,2±9,3*	103,1±8,7*	134,2±15,8*	172,1±19,6

4.1.8 Углеводно-энергетический обмен в головном мозге при введении этанола и хлорпротиксена

Хлорпротиксен – один из представителей нейролептиков, оказывает седативное и антипсихотическое действие, обладает умеренной адренолитической и противосудорожной активностью. Препарат эффективен при лечении острых алкогольных психозов [133]. Показано, что применение хлорпротиксена в комплексной терапии алкоголизма и преklinических состояний у подростков позволяет смягчить психопатоподобные нарушения, корректировать аффективные и другие расстройства. Хлорпротиксен оказывает влияние на фармакокинетику этанола в коре больших полушарий головного мозга крыс, которое наиболее выражено у молодых особей. Препарат противопоказан при отравлении алкоголем из-за потенцирования седативного и снотворного эффекта. Хлорпротиксен значительно сильнее, чем аминазин, усугубляет нарушение операторской деятельности у людей в состоянии алкогольного опьянения [146]. Это указывает на необходимость изучения метаболических нарушений в ЦНС при совместном действии хлорпротиксена и этанола, что позволит определить пути их профилактики и коррекции.

Введение этанола на фоне действия хлорпротиксена сопровождается снижением активности ГК в стволе мозга. Активность ФФК при этом повышается на 39-75% в разных регионах ЦНС в сравнении с острой алкогольной интоксикацией. Активность двух других ферментов гликолиза – ПК и ЛДГ – на фоне совместного действия хлорпротиксена и этанола снижается. Степень ингибирования для обоих ферментов одинаковая и колеблется в пределах 20-32%. Следовательно, отмечается индивидуальная реакция разных ферментов гликолиза на действие хлорпротиксена, что было выявлено и для других исследуемых препаратов. Содержание глюкозы статистически значимо повышается в коре больших полушарий и в стволе мозга, отражает ингибирование ряда гликолитических ферментов. Уровень лактата при хлорпротиксен-алкогольной реакции снижается в коре, мозжечке и стволе, что свидетельствует об уменьшении анаэробного катаболизма глюкозы, индуцируемого при острой алкогольной интоксикации.

Таблица 4.20. – Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг белка/мин), креатинкиназы (Ед/мг белка/час) и АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при введении этанола и хлорпротиксена

Показатель	Кора	Таламическая область	Мозжечок	Ствол мозга
ФФК	255,8±21,3*	251,3±17,6*	246,8±27,3*	244,4±26,8*
ПК	141,3±12,7*	132,7±9,9*	173,4±10,4*	158,2±16,5*
ЛДГ	804,3±76,5*	812,0±59,2	808,3±67,2*	707,2±62,8*
Глюкоза	2,97±0,21*	2,85±0,24	2,78±0,19	3,61±0,22*
Лактат	1,45±0,12*	1,89±0,19	1,52±0,14*	1,68±0,17*
АТФ	4,27±0,29*	3,76±0,29	4,13±0,36	4,61±0,41
КФ	6,08±0,46*	5,41±0,49	6,39±0,38*	6,45±0,42*
АТФаза	7,91±0,65*	9,84±1,22	8,04±0,74*	7,25±0,59*
КК	146,6±11,3	131,9±9,0	153,1±14,8*	126,5±14,3*

Отмечается синергизм действия этанола и хлорпротиксена на содержание макроэргических соединений в мозге. Уровень АТФ повышается при их совместном введении в коре и стволе мозга, а содержание КФ увеличивается в коре, стволе и мозжечке. Выявленные изменения являются результатом торможения катаболизма АТФ и КФ в ткани мозга при совместном действии хлорпротиксена и этанола, о чем свидетельствует ингибирование активности КФК и АТФазы. Активность АТФазы снижается в коре больших полушарий, мозжечке и стволе мозга, а КК в двух последних регионах.

Таким образом, хлорпротиксен усиливает торможение катаболизма глюкозы и макроэргических соединений в ткани мозга, наблюдаемое при острой алкогольной интоксикации. Этот синергизм в действии этанола и хлорпротиксена в наибольшей степени проявляется в коре больших полушарий и стволе мозга.

4.2 Курсовое введение препаратов с противоалкогольной активностью

Назначение препаратов, используемых для лечения алкоголизма на фоне хронической алкогольной интоксикации, позволяет выявить не только противоалкогольную активность этих фармакологических средств, но и определить их специфические метаболические эффекты. Последние в данном случае наслаиваются на трансформированный длительной алкоголизацией метаболический фон и могут отличаться от результатов, выявленных при однократном введении этанола. Такая экспериментальная ситуация наиболее приближена к реальным клиническим условиям и требует отдельного рассмотрения.

4.2.1 Курсовое введение тетурама

Изучение эффектов хронической алкогольной интоксикации и курсового введения противоалкогольных препаратов проводилось на одной экспериментальной модели. В связи с этим данные, полученные при введении фармакологических препаратов (табл. 4.22-4.25), будут приведены в сравнении с аналогичными показателями у животных, подвергнутых хронической алкогольной интоксикации и внутрижелудочному введению слизи крахмала (табл. 4.21).

Принудительная, 6-месячная алкоголизация животных приводит к формированию у них выраженного предпочтения этанола, которое проявляется в условиях свободного выбора (рис. 4.1). Объем потребляемого 15% раствора этанола в четыре раза превышает объем выпиваемой воды. Семидневное внутрижелудочное введение слизи крахмала существенно не изменяет соотношение объемов потребляемых жидкостей. Введение тетурама, уже начиная с первых суток, приводит к снижению потребления раствора этанола и увеличение объема выпиваемой воды (рис. 4.2). К концу третьих суток введения тетурама объемы потребляемых этанола и воды выравниваются и составляют 21,8 и 20,4 мл/кг массы/сутки, соответственно. Через 7 дней от начала введения тетурама уровень потребления составляет 6,7 мл/кг массы·сутки этанола и 34,2 мл/кг/сутки воды. Таким образом, на фоне действия тетурама происходит резкое снижение закрепленной алкогольной мотивации у крыс.

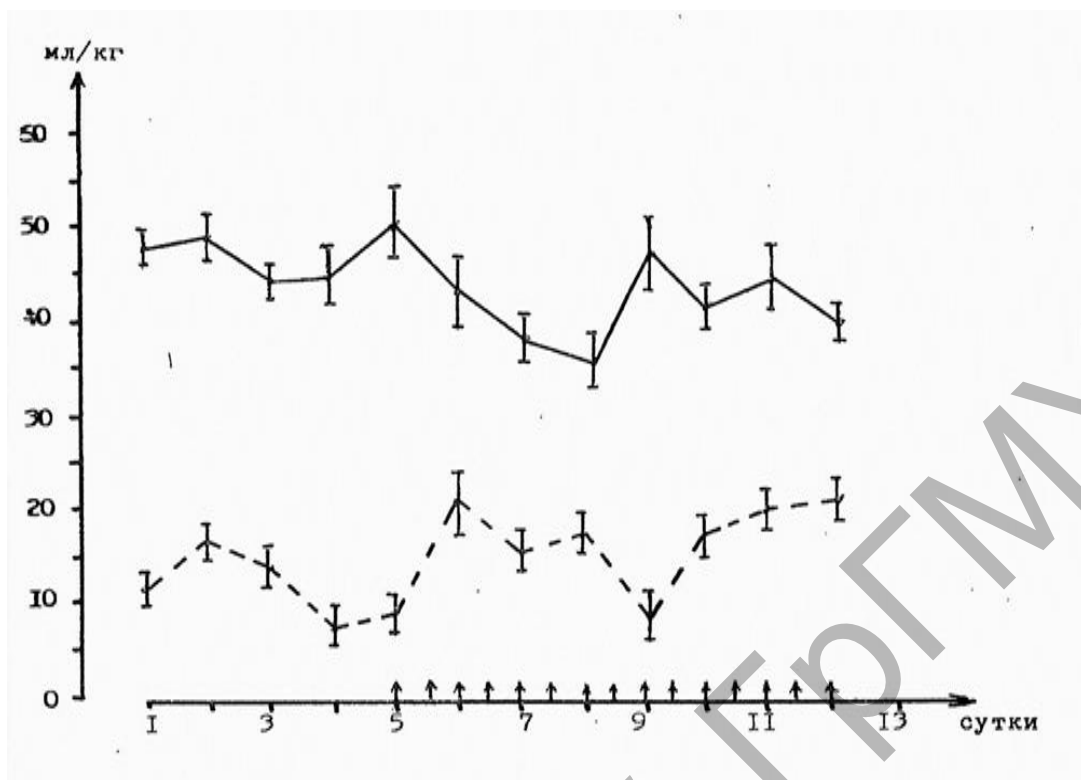


Рисунок 4.1. – Потребление воды (—) и 15% этанола (---) (мл × кг массы × сутки) крысами при внутрижелудочном введении слизи крахмала (↑ – дни введения)

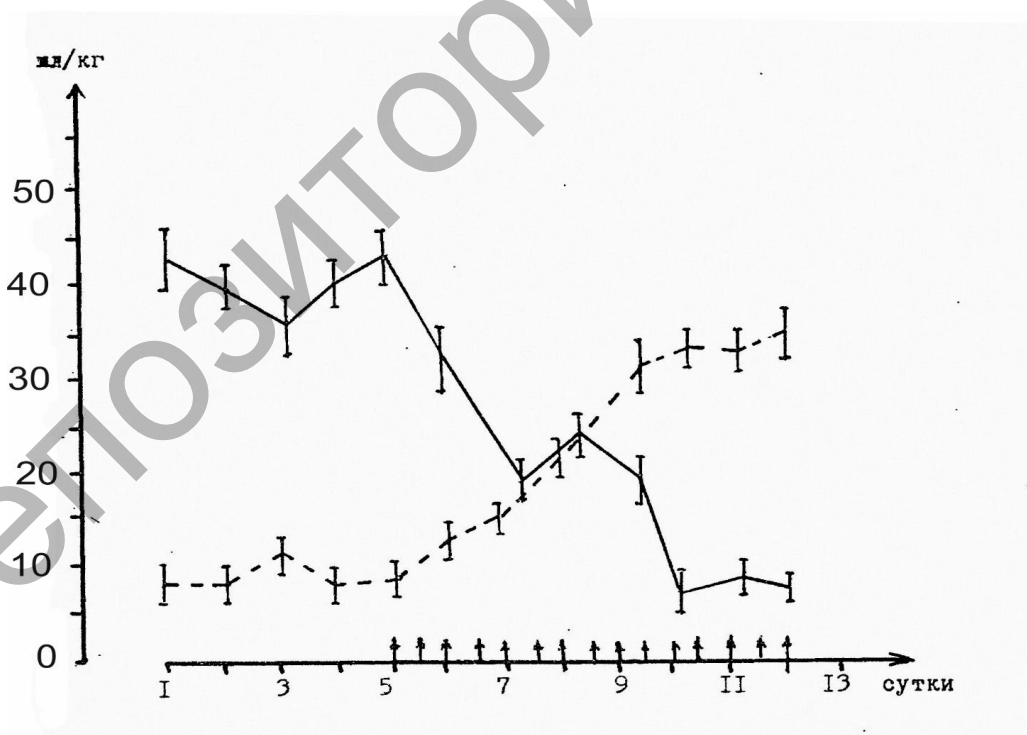


Рисунок 4.2. – Потребление воды (—) и 15% этанола (---) (мл × кг массы × сутки) крысами при внутрижелудочном введении тетраума (↑ – дни введения)

Снижение уровня гликемии, индуцированное хроническим потреблением этанола, не изменяется при курсовом введении тетурама. Однократное введение тетурама разнонаправленно влияет на активность ферментов гликолиза, что подтверждается и при 7-дневном введении препарата (табл. 4.22). Активность ФФК статистически значимо повышается в таламической области и стволе мозга, сравниваясь с таковой в коре больших полушарий и стриатуме. Активность ПК не изменяется в исследуемых отделах, а ЛДГ – снижается в таламической области. Содержание глюкозы повышается в таламической области, уровень же лактата уменьшается в данном регионе и стволе. Следовательно, отмечается нормализующее действие тетурама при его 7-дневном введении на состояние гликолиза в ткани мозга после длительной алкоголизации.

Активность ферментов ПФП при введении тетурама изменяется однонаправленно. Активность Г-6-ФДГ статистически значимо увеличивается в стволе мозга, где намного превышает таковую в других отделах. ТК повышает свою активность при этом в таламической области и в стволе. Выявленные изменения интегрально объединяют эффекты длительной алкоголизации и тетурама, способствуют адаптации ПФП к трансформированным метаболическим и пластическим запросам мозговой ткани в данных условиях.

Содержание АТФ при длительном действии этанола и тетурама не изменяется и остается на низком уровне (табл. 4.22). Концентрация КФ снижается во всех трех регионах мозга и, очевидно, отражает участие этого макроэрга в компенсаторной реакции по регуляции пула АТФ в данных условиях. Активность КК также снижается в коре больших полушарий, таламической области и стриатуме, согласуясь с низким содержанием макроэргических фосфатов.

Таким образом, при курсовом введении тетурама животным, подвергавшимся хронической алкоголизации, он оказывает определенное нормализующее влияние на функционирование гликолиза и ПФП в ткани мозга. Возможно, это связано с резким снижением потребления алкоголя при введении тетурама. Интенсивность энергетического обмена при этом остается на достаточно низком уровне и, по всей вероятности, лимитирует

функциональные и пластические процессы в мозговой ткани. Данную особенность следует учитывать в комплексной терапии алкоголизма с использованием тетурама.

Таблица 4.21. – Активность ферментов углеводного обмена (нмоль/мг белка/мин), креатинкиназы (Ед/мг белка/час) и АТФазы (мкмоль/мг белка/час), содержание субстратов (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и внутрижелудочном введении слизи крахмала

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга	Стриатум
ФФК	183,6±15,6	126,4±10,1	135,8±14,0	163,4±12,7
ПК	189,8±13,3	148,2±14,0	130,6±9,7	207,3±15,6
ЛДГ	944,1±66,2	856,9±61,4	812,3±55,0	896,2±71,3
Глюкоза	1,38±0,11	1,40±0,10	1,46±0,13	-
Лактат	1,84±0,12	2,26±0,15	2,38±0,20	-
Г-6-ФДГ	30,70±2,19	33,12±2,37	36,94±2,54	27,30±2,50
6-ФГДГ	18,83±1,34	18,90±1,82	20,52±1,38	20,93±1,69
ТК	12,71±1,02	12,83±1,36	11,70±0,96	11,21±1,17
АТФ	1,96±0,15	1,23±0,10	1,35±0,10	-
КФ	2,48±0,19	2,39±0,22	1,87±0,16	-
КК	198,2±13,5	157,4±10,9	122,6±13,4	208,8±20,1
АТФаза	12,40±0,99	12,03±1,16	10,82±1,14	12,54±1,42

Примечание – в таблицах 4.22-4.25 звездочкой отмечены статистически значимые различия в сравнении с показателями, приведенными в таблице 4.21

Таблица 4.22. – Активность ферментов углеводного обмена (нмоль/мг белка/мин) и креатинкиназы (Ед/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и курсовом введении тетурама

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга	Стриатум
ФФК	199,6±17,4	213,4±18,1*	200,5±14,6*	177,8±14,3
ЛДГ	960,8±86,3	507,6±21,0*	783,4±69,3	832,2±74,2
Глюкоза	1,57±0,14	1,96±0,12*	1,64±0,16	-
Лактат	1,67±0,13	1,72±0,13*	1,58±0,10*	-
Г-6-ФДГ	30,90±1,92	34,21±3,17	48,53±3,86*	28,42±3,19
ТК	13,84±1,40	14,70±0,96*	15,23±1,21*	13,70±1,76
АТФ	1,70±0,15	1,44±0,12	1,51±0,13	-
КФ	1,84±0,17*	1,67±0,18*	1,32±0,10*	-
КК	129,5±14,7*	118,5±10,3*	180,1±19,4	124,7±13,3*

4.2.2 Курсовое введение метронидазола

Внутрижелудочное введение метронидазола изменяет характер воды и 15% раствора этанола у длительно алкоголизированных животных (рис. 4.3). Объем потребляемого раствора этанола снижается с 43,8 мл/кг массы тела в сутки до 34,5 мл/кг. Количество выпиваемой воды незначительно, но закономерно повышается, однако не превышает объема потребляемого этанола. Следовательно, метронидазол обладает менее выраженной, в сравнении с тетурамом, противоалкогольной активностью, регистрируемой по предпочтению этанола в условиях свободного выбора. Это согласуется с более мягким протеканием метронидазол-алкогольных реакций в сравнении с тетурам-алкогольными [6, 17]. Введение метронидазола в течение 7 дней сопровождается повышением профиля гликемии

($4,70 \pm 0,28$ и $6,79 \pm 0,54$ мМоль/л, соответственно, $p < 0,01$). Аналогичный гипергликемический эффект метронидазол проявляет при однократном введении, что, очевидно, связано с влиянием данного препарата на гормональный статус. Содержание лактата в крови при действии метронидазола не изменяется, а уровень пирувата значительно возрастает ($142,7 \pm 14,9$ и $261,4 \pm 31,9$ мкМоль/л; $p < 0,01$).

Активность ферментов гликолиза в ткани мозга при курсовом введении метронидазола повышается, но дифференцированно в разных морфологических образованиях (табл. 4.23). Активность ФФК увеличивается в таламической области, стволе и стриатуме, нивелируя имеющиеся при хронической алкогольной интоксикации различия между отделами. Активность ПК на фоне действия метронидазола статистически значимо увеличивается в стволе мозга, ЛДГ – в таламической области и стволе. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается активированием ферментов гликолиза в коре больших полушарий и стриатуме. Метронидазол индуцирует ферменты гликолиза в таламической области и в стволе мозга, выравнивая скорость этого метаболического пути между разными регионами мозга.

Содержание глюкозы при действии метронидазола повышается в коре, таламической области и стволе мозга, достигая уровня контрольной группы. Концентрация лактата повышается в таламической области и в стволе, что, наряду с увеличением активности ЛДГ, свидетельствует об активации здесь анаэробного гликолиза. Метронидазол ингибирует ферменты ПФП- Г-6-ФДГ и ТК в корковом отделе мозга, где активность данного метаболического пути при хронической алкогольной интоксикации повышается в большей степени. На фоне введения метронидазола отмечаются существенные изменения энергетического обмена в ткани мозга. Содержание АТФ повышается во всех исследуемых отделах и отражает торможение данным препаратом утилизации макроэргических соединений в ЦНС, которое проявляется и при однократном его назначении (табл. 4.2.). Уровень КФ повышается в таламической области и в стволе мозга, тогда как активность КК снижается во всех четырех регионах.

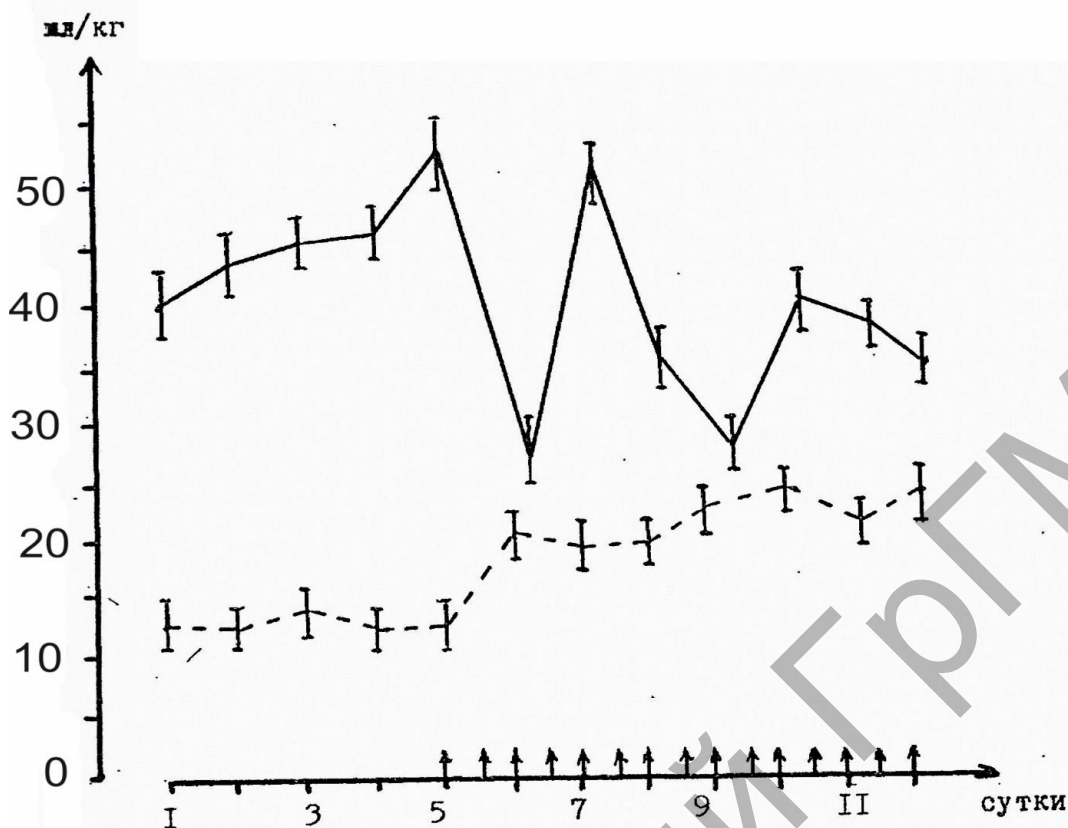


Рисунок 4.3. – Потребление воды (—) и 15% этанола (---) (мл × кг массы × сутки) крысами при внутрижелудочном введении метронидазола (↑ – дни введения)

На основании полученных данных можно заключить, что метронидазол при его курсовом введении оказывает корригирующее влияние на углеводно-энергетический обмен в ткани головного мозга, нарушенный при хронической алкогольной интоксикации. В отношении гликолиза и ПФП это проявляется в нормализации и восстановлении исходных соотношений скорости этих метаболических путей в разных регионах мозга. Активация анаэробного гликолиза с накоплением лактата в ряде морфологических структур – неблагоприятный признак и указывает на включение экстремальных механизмов метаболической адаптации в ткани мозга при действии метронидазола. Повышение уровня АТФ и КФ, по всей вероятности, – следствие их замедленной утилизации, а не ускоренного синтеза, поэтому не может рассматриваться в качестве показателя нормализации энергетического обмена.

Таблица 4.23. – Активность ферментов гликолиза и ПФП (нмоль/мг белка/мин), креатинкиназы (Ед/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и курсовом введении метронидазола

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга	Стриатум
ФФК	212,6±18,5	197,6±16,4*	208,1±19,1*	225,3±18,3*
ПК	169,8±14,6	173,9±15,8	199,8±14,7*	186,2±18,1
ЛДГ	925,8±75,4	1055,1±61,1*	1009,3±66,4*	905,4±85,2
Глюкоза	2,26±0,19*	2,04±0,21*	2,39±0,26*	-
Лактат	2,11±0,22	2,88±0,17*	3,10±0,23*	-
Г-6-ФДГ	19,83±2,20*	27,14±2,62	34,64±3,15	22,40±2,86
ТК	9,71±0,83*	11,35±1,09	12,03±0,88	10,34±1,26
АТФ	2,61±0,16*	2,13±0,14*	2,10±0,15*	-
КФ	2,70±0,23	3,51±0,25*	2,48±0,20*	-
КК	55,8±7,3*	52,3±5,9*	72,8±5,5*	58,4±6,7*

4.2.3 Курсовое введение цианамида

Цианамид в первые сутки после начала его внутрижелудочного введения резко изменяет потребление воды и 15% раствора этанола в условиях свободного выбора (рис. 4.4). Объем выпиваемого этанола снижается до базального уровня, а потребление воды увеличивается в несколько раз. За период, предшествующий назначению цианамида, животные потребляли в среднем 44,1 мл 15% этанола и 15,2 мл воды на кг массы тела в сутки. В течение 7-дневного введения цианамида это соотношение изменилось и составило 13,8 мл этанола и 65,8 мл воды на кг/сутки. Следовательно, цианамид проявляет наибольшую, в сравнении с тетурамом и метронидазолом,

противоалкогольную активность по тесту предпочтения в условиях свободного выбора.

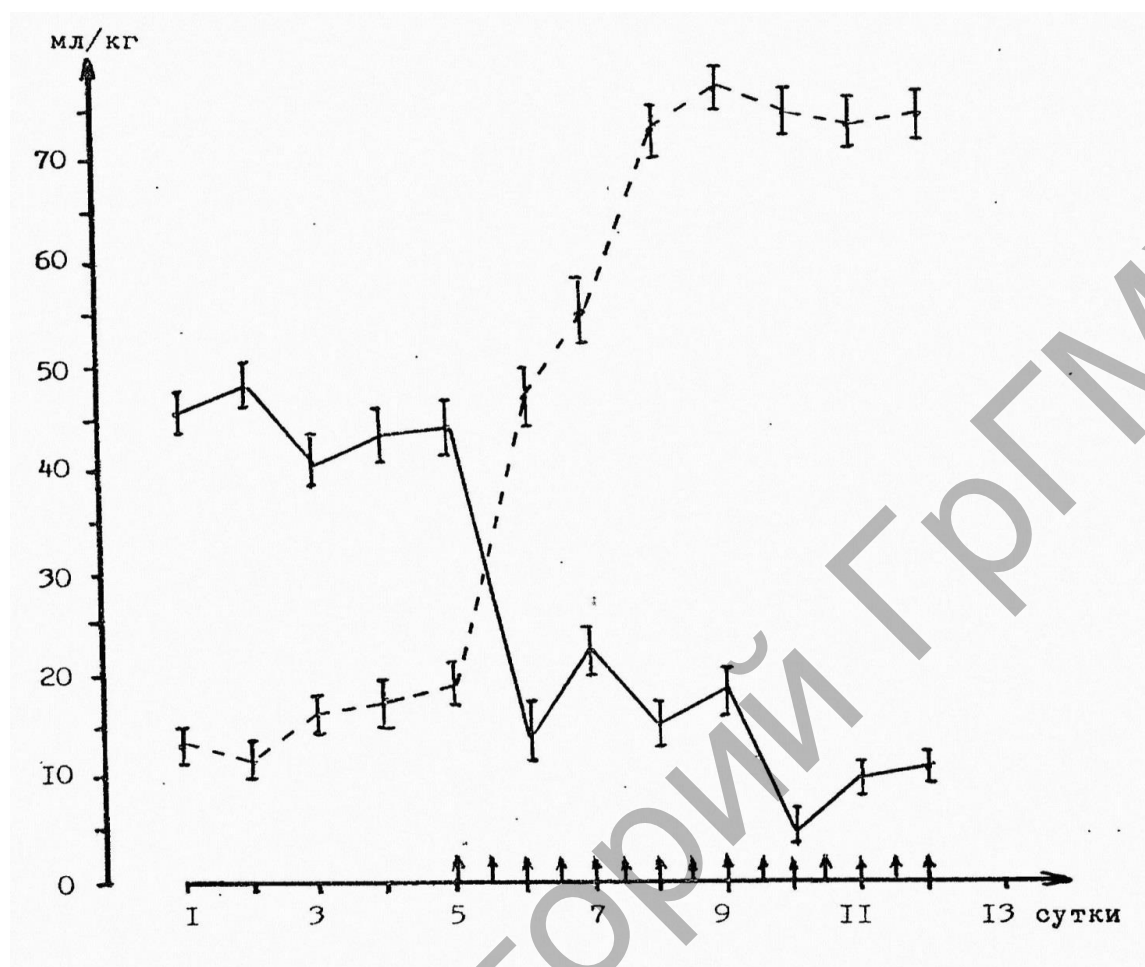


Рисунок 4.4. – Потребление воды (__) и 15% этанола (__) (мл × кг массы × сутки) крысами при внутрижелудочном введении цианамида (↑ – дни введения)

Эффекты цианамида на углеводно-энергетический обмен в ткани мозга менее специфичны. При его введении отмечается ингибирование ФФК в коре и таламической области. Активность ПК при этом повышается в таламической области и стволе мозга, а ЛДГ снижается в стволе и в стриатуме. Активность альдолазы фруктозо-1,6-дифосфата в исследуемых отделах не изменяется при введении цианамида. Таким образом, механизмы влияния цианамида или продуктов его биотрансформации на активность разных ферментов гликолиза индивидуальны для каждого из них. Содержание глюкозы при введении цианамида повышается в коре больших полушарий и стволе, коррелируя с ингибированием здесь активности ФФК. Уровень лактата

снижается в таламической области и стволе, что свидетельствует о снижении интенсивности анаэробного гликолиза. Это отражает изменение редокс-состояния при действии цианамидов, которое реализуется за счет торможения активности АДГ. Активность АДГ печени значительно не изменяется при 7-дневном введении цианамидов. Не оказывает он существенного влияния и на функционирование ПФП в ткани мозга. Активность Г-6-ФДГ и 6-ФГДГ снижается только в таламической области, а ТК статистически значимо не изменяется.

Таблица 4.24. – Активность ферментов углеводного обмена (нМоль/мг белка/мин) и АТФазы (мкМоль/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и курсовом введении цианамидов

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга	Стриатум
ФФК	130,6±14,5*	115,7±13,9	91,3±7,8*	149,8±12,5
ПК	195,2±21,3	202,1±16,6*	193,8±12,9*	187,7±19,0
ЛДГ	1042,6±94,2	745,8±82,5	655,2±43,0*	680,1±61,7*
Глюкоза	2,16±0,17*	1,68±0,15	2,39±0,19*	-
Лактат	1,69±0,18	1,40±0,12*	1,58±0,16*	-
Г-6-ФДГ	26,40±2,91	25,93±2,03*	35,62±2,85	27,84±3,12
АТФ	2,27±0,20	2,07±0,18*	2,16±0,26*	-
КФ	3,36±0,31*	3,34±0,35*	2,32±0,30	-
АТФаза	8,71±1,24*	8,53±0,77*	9,26±1,20	10,48±1,34

Действие цианамидов на энергетический обмен заключается в торможении утилизации макроэргических соединений в ткани мозга. Содержание АТФ увеличивается при введении цианамидов в таламическую область и стволе, а уровень КФ возрастает в коре и таламической области. Активность АТФазы снижается при этом

в коре и таламической области, а активность КК – в данных отделах и стриатуме. Следовательно, снижение интенсивности энергопроизводящих процессов в ткани мозга, характерное для хронической алкогольной интоксикации, дополняется снижением катаболизма макроэргических соединений при введении цианамида. Из приведенных данных следует, что выраженная противоалкогольная активность цианамида обусловлена ингибированием биотрансформации этанола на уровне АДГ и в меньшей степени определяется изменениями углеводно-энергетического обмена в ткани мозга. Последние следует учитывать при комплексном назначении цианамида с другими препаратами, влияющими на метаболические процессы в ЦНС.

4.2.4 Курсовое введение карбоната лития

Карбонат лития при внутрижелудочном введении изменяет характер потребления воды и этанола в условиях свободного выбора (рис. 4.5). Через одни сутки после начала введения препарата отмечается снижение алкогольной мотивации и увеличение потребления воды. В последующие 6 дней количество потребляемого этанола продолжает медленно снижаться, а объем выпиваемой воды увеличивается значительно.

За период, предшествующий введению препарата, крысы потребляли в среднем 50,9 мл 15% этанола в расчете на кг массы тела в сутки и 18,8 мл/кг/сутки воды. На фоне действия карбоната лития это соотношение меняется на противоположное – 22,9 мл/кг/сутки этанола и 155,8 мл/кг/сутки воды. Объемный коэффициент этанол/вода снижается при этом с 2,7 до 0,15, что свидетельствует об инверсии мотиваций. В настоящее время нет четких представлений о механизмах, с помощью которых препараты лития снижают алкогольную мотивацию. Показано, что соли лития не только ослабляют влечение экспериментальных животных к этанолу в условиях предварительно сформированной алкогольной мотивации, но и замедляют ее формирование в условиях принудительной алкоголизации [147]. Это связывают с изменением при действии лития деятельности гипоталамических центров нейроэндокринной регуляции с функциональной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и трансформацией вкусовой реакции на алкоголь.

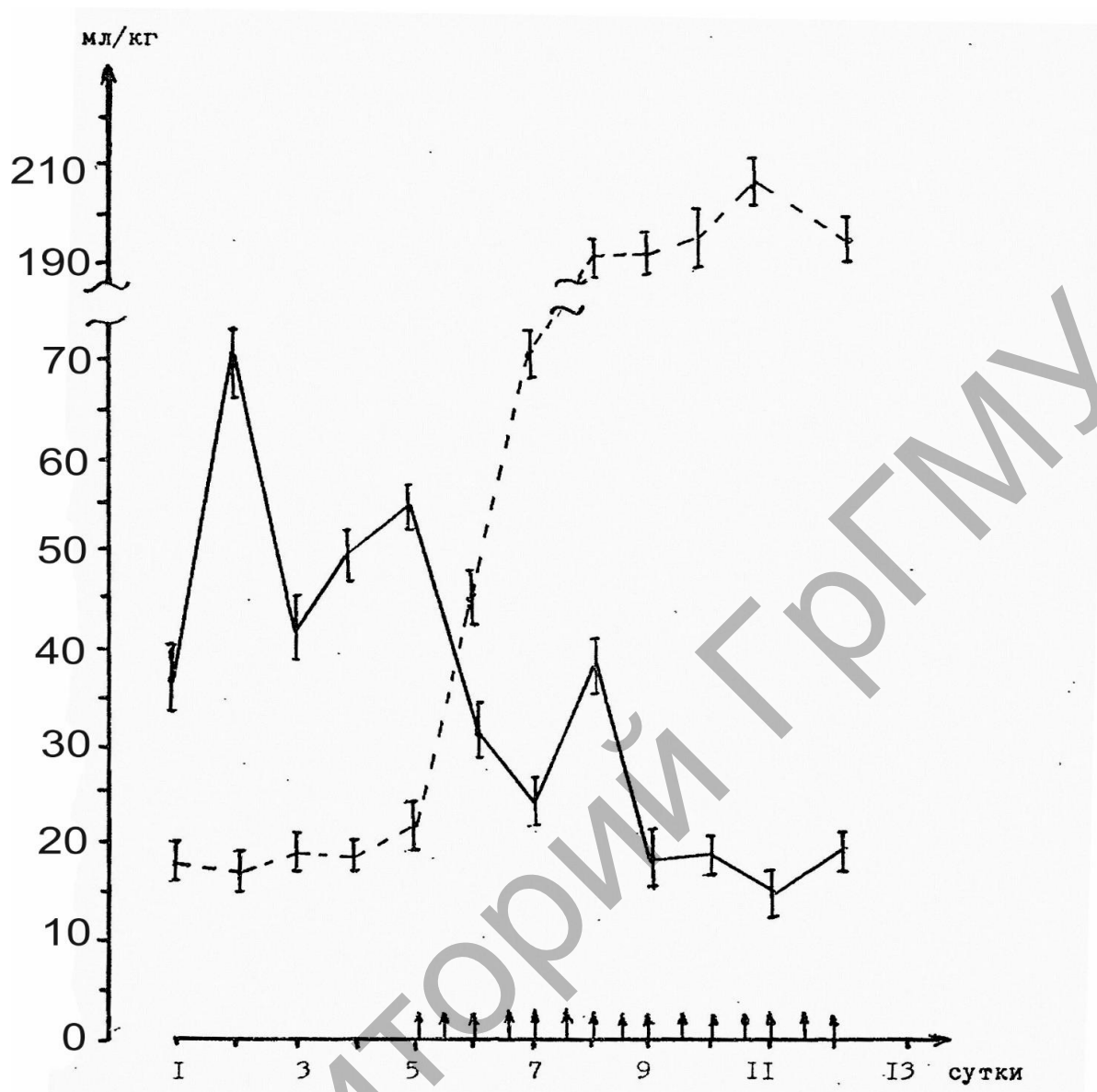


Рисунок 4.5. – Потребление воды (_ _) и 15% этанола (__) (мл × кг массы × сутки) крысами при внутрижелудочном введении карбоната лития (↑ – дни введения)

Карбонат лития при курсовом введении оказывает депримирующее влияние на углеводный обмен в ткани головного мозга. Активность ФФК при этом снижается в таламической области, коре и стволе мозга, активность ПК – в двух последних отделах. Следствие снижения интенсивности гликолиза на фоне действия карбоната лития – повышение содержания глюкозы, которое проявляется в коре больших полушарий и таламической области. Однако при общем снижении катаболизма глюкозы активируется его анаэробная направленность.

Таблица 4.25. – Активность ферментов гликолиза и ПФП (нмоль/мг белка/мин), креатинкиназы (Ед/мг белка/час), содержание субстратов углеводно-энергетического обмена (мкмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и курсовом введении карбоната лития

Показатель	Кора	Таламическая область	Ствол мозга	Стриатум
ФФК	121,7±11,4*	83,5±7,0*	86,4±7,2*	140,6±15,5
ПК	147,4±9,8*	178,1±15,7	103,5±6,1*	191,4±14,3
ЛДГ	906,6±79,5	1069,8±64,2*	672,7±70,8	1005,6±86,7
Глюкоза	2,07±0,18*	2,36±0,22*	1,87±0,18	-
Лактат	2,68±0,24*	3,19±0,26*	3,30±0,28*	-
Г-6-ФДГ	21,73±1,82*	30,78±2,69	34,57±1,76	27,75±1,89
АТФ	2,63±0,20*	2,18±0,16*	1,81±0,21	-
КФ	3,41±0,31*	3,44±0,32*	2,52±0,29	-
КК	149,6±12,6*	152,1±10,8	157,1±16,7	202,0±11,9

На это указывает повышение уровня лактата в коре, таламической области и стволе, а также активности ЛДГ в таламической области. Эффекты карбоната лития на функционирование ПФП выражены в меньшей степени, чем на гликолиз. Активность Г-6-ФДГ и ТК статистически значимо снижается в коре больших полушарий, не изменяясь в других образованиях. При курсовом введении карбоната лития отмечаются определенные изменения в энергетическом обмене ткани головного мозга. Содержание АТФ и КФ увеличивается в коре и таламической области, оставаясь на прежнем уровне в стволе. Повышение уровня макроэргических соединений при действии лития, очевидно, обусловлено его способностью активизировать процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях. Региональность выявленного эффекта карбоната лития может быть связана с неодинаковой чувствительностью

митохондриальных структур из разных отделов мозга к хронической алкоголизации, так как соли лития при их введении равномерно накапливаются во всех морфологических образованиях мозговой ткани. Торможение утилизации макроэргических соединений в мозге при многократном введении карбоната лития выражено незначительно – активность КК снижается в коре больших полушарий, а АТФазы – в стволе.

Таким образом, карбонат лития при его курсовом введении вызывает инверсию пищевой мотивации у крыс, снижая более чем в два раза количество потребляемого этанола и значительно повышая объем выпиваемой воды. Нормализация уровня глюкозы и макроэргических соединений в коре больших полушарий и таламической области при действии лития обусловлена не его избирательной тропностью к данным структурам, а, очевидно, неодинаковыми морфофункциональными нарушениями в отдельных регионах мозга при хронической алкогольной интоксикации.

ГЛАВА 5

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭТАНОЛА И ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН

В предыдущих главах, где излагались собственные экспериментальные данные, приведен целый ряд отклонений углеводно-энергетического обмена в ткани мозга при разных формах алкогольной интоксикации. Большое количество выявленных изменений обусловлено одновременным исследованием нескольких метаболических путей (гликолиз, ПФП, ЦТК, окислительное фосфорилирование, пул АТФ-КФ) при моделировании разных проявлений алкоголизма и их фармакотерапии. Кроме того, мозг дифференцировался на отделы, что, естественно, увеличивало объем получаемой информации. Определение активности нескольких лимитирующих ферментов отдельных ферментов отдельных метаболических путей дало возможность прямо судить об изменении их поточной скорости в тех или иных условиях. Часть метаболических отклонений была интерпретирована на уровне фермент-субстратных взаимоотношений.

Тесная взаимосвязь углеводного и энергетического обмена, характерная для головного мозга, позволила выявить некоторые скоординированные изменения в превращении глюкозы и макроэргических соединений. Все полученные результаты сравнивали с имеющимися литературными данными с целью их более широкого обсуждения. Однако это не уменьшает актуальность и научную значимость расшифровки конкретных биохимических механизмов выявленных нейрохимических нарушений при действии алкоголя и противоалкогольных препаратов. С нашей точки зрения, наибольший интерес в данном случае представляет несколько вопросов. Во-первых, чем обусловлены нарушения углеводно-энергетического обмена в мозге при алкогольной интоксикации – этанолом или ацетальдегидом? Во-вторых, какую роль в этих нарушениях играет ц-АМФ? В-третьих, каким образом реализуются эффекты некоторых фармакологических препаратов, использующихся

для лечения алкоголизма, на активность ферментов углеводно-энергетического обмена в мозге? Эти вопросы представляют не только теоретический интерес, но имеют и важное значение для клинической практики. Для их решения были поставлены модельные опыты *in vitro* и определено содержание ц-АМФ в мозговой ткани при некоторых экспериментальных ситуациях.

При изучении эффектов этанола и ацетальдегида *in vitro* на активность ферментов используется весьма широкий диапазон концентраций [5, 8, 10, 35], что обусловлено различными задачами, стоящими перед экспериментаторами. Для выяснения реальных концентраций этанола и ацетальдегида, которые создаются в ткани головного мозга при алкогольной интоксикации, предварительно было определено их содержание здесь через один час после внутрибрюшинного введения тест-дозы этанола – 2,5 г/кг массы тела. Оно составило для этанола 55 мМ/кг, а для ацетальдегида 60 мкМ/кг и приблизительно равняется уровню этих соединений в крови на высоте острой алкогольной интоксикации (гл. 4.1).

Это позволило остановиться на концентрациях 5, 50, 100 и 500 мМ для этанола, 75 мкМ и 1 мМ для ацетальдегида, которые создавались в среде определения активности ферментов. Кроме того, исследование ферментативной активности проводили при заведомо насыщающих концентрациях субстратов (обычные условия определения максимальной активности) и при K_m , что позволит выявить чувствительность ферментов к действию этанола и ацетальдегида в условиях реальной для клетки концентрации субстратов.

5.1 Возможные механизмы изменения активности ферментов при алкогольной интоксикации

Фосфофруктокиназа

Величина K_m для Ф-6-Ф у ФФК из ткани мозга равняется 0,1 мМ [148]. В связи с этим определением активность ФФК проводили при данной концентрации Ф-6-Ф и в обычной инкубационной среде, где концентрация Ф-6-Ф составляет 1 мМ.

При насыщении концентрации Ф-6-Ф 50 мМ этанол и 75 мкМ ацетальдегид не изменяют активность ФФК из разных отделов мозга (табл. 5.1). Это указывает на то, что активация ФФК в коре больших

полушарий при алкогольной интоксикации средней степени не связана со специфической чувствительностью энзима к непосредственному действию этанола или ацетальдегида. Очевидно, что происходит повышение функциональной активности данного отдела мозга в этих условиях, изменение уровня разных метаболитов и регуляторных факторов. Подтверждают это предположение результаты с высокими концентрациями этанола и ацетальдегида – 100 мМ и 1 мМ, соответственно, которые могут возникать в ткани мозга при введении токсических доз этанола. При 100 мМ содержания этанола отмечается ингибирование ФФК из разных отделов мозга на 22-28%, а ацетальдегид при концентрации 1 мМ статистически значимо снижает активность фермента в коре больших полушарий на 32% и в таламической области на 25% в сравнении с контрольной группой.

Таблица 5.1. – Эффекты этанола, ацетальдегида, некоторых фармакологических препаратов *in vitro* на активность фосфофруктокиназы (нмоль/мг белка/мин) в цитоплазме разных отделов головного мозга крыс при насыщающей концентрации фруктозо-6-фосфата

Группа	Кора	Таламическая область	Стриатум
Контроль	206,3±14,6	174,0±15,2	198,6±12,9
Этанол 50 мМ	182,1±19,3	162,3±10,8	166,3±17,4
Этанол 100мМ	149,2±10,5*	131,3±9,2*	155,4±11,1*
Ацетальдегид 75мкМ	173,1±15,9	149,2±15,7	188,4±10,7
Ацетальдегид 1мМ	140,0±13,5*	129,8±8,9*	175,7±15,4
Тетурам 10 ⁻⁵ М	183,1±16,9	168,2±13,0	173,4±12,1
Тетурам 10 ⁻³ М	134,2±9,5*	119,3±12,3*	139,0±10,8*
Цианамид 10 ⁻⁵ М	125,8±8,8*	120,6±10,1*	127,3±13,6*
Метронидазол 100 мкг/мл	287,4±26,4*	270,1±25,2*	294,0±22,7*
Лития хлорид 1,5 мМ	121,7±14,9*	105,5±10,7*	119,1±9,5*

Примечание – здесь и в табл. 5.2-5.5 звездочкой показаны статистически значимые изменения в сравнении с контролем

Возможным механизмом ингибирующего действия этанола на активность ФФК может быть снижение уровня протеиновых сульфгидрильных групп, которые тесно связаны с каталитическим центром ФФК. На фоне введения токсической дозы этанола (5 г/кг) активность ФФК в мозге экспериментальных животных не отличается от контроля. Следовательно, реально возникающие в данных условиях концентрации этанола и ацетальдегида *in vitro* ингибируют ФФК мозга, тогда как *in vitro* этот эффект не проявляется. Это указывает на то, что при тяжелой алкогольной интоксикации в ткани головного мозга функционируют регуляторные механизмы, позволяющие поддерживать активность ФФК на нормальном уровне в присутствии ингибирующих концентраций этанола и ацетальдегида.

Такая особенность метаболической регуляции мозговой ткани в условиях интоксикационного стресса является своеобразным защитным механизмом и подчеркивает устойчивость этих механизмов при различных экстремальных условиях.

При концентрации Ф-6-Ф, равной K_m (0,1 мМ), этанол и ацетальдегид в средних концентрациях (50 мМ и 75 мкМ, соответственно) не оказывает влияния на активность ФФК. Увеличение содержания этанола до 100 мМ статистически значимо ингибирует ФФК в коре больших полушарий и таламической области на 33 и 25%, соответственно. Высокие концентрации ацетальдегида при этом не изменяют активность фермента. Следовательно, чувствительность ФФК к ингибирующему действию этанола и ацетальдегида не зависит от концентрации Ф-6-Ф.

Фармакологические препараты, используемые для лечения алкоголизма, при прямом воздействии по-разному влияют на активность ФФК. Тетурам, растворенный в этаноле (50 мМ), при концентрации 10^{-5} М, которая выявляется в крови у пациентов в первые часы после его приема, не оказывает влияния на активность ФФК в гомогенатах разных отделов мозга. Увеличение концентрации тетурама до 10^{-3} М сопровождается однотипным ингибированием ФФК в разных регионах мозга.

Следовательно, активация ФФК в ткани мозга при тетурам-алкогольной реакции и курсовом назначении препарата не связана с его прямым влиянием на молекулу фермента.

Цианамид в концентрации 10^{-5} М однотипно понижает активность ФФК в исследуемых отделах на 31-39% ($p < 0,01$). При однократном введении цианамида и этанола отмечается ингибирование ФФК в коре больших полушарий и стволе мозга. Это указывает на то, что региональность снижения активности ФФК в ткани мозга при цианамид-алкогольной реакции определяется интеграцией прямых эффектов препарата и регуляторных механизмов.

Метронидазол, в отличие от тетурама и цианамида, оказывает прямое влияние на активность ФФК. При концентрации метронидазола 100 мкг/мл она повышается в разных отделах ткани мозга и объясняет аналогичный эффект, регистрируемый на фоне введения этого препарата в организм. Для изучения действия лития был использован химически чистый хлорид лития с целью снятия эффектов сопутствующих компонентов, содержащихся в таблетированном препарате карбоната лития. В терапевтической концентрации [118] литий однотипно снижает активность ФФК в исследуемых образованиях мозга. Аналогичный эффект литий оказывает *in vitro*, что свидетельствует о прямом ингибирующем влиянии этого иона на ФФК.

Таким образом, активность ФФК в ткани головного мозга при алкогольной интоксикации и фармакотерапии алкоголизма регулируется комплексным механизмом, включающим прямое влияние этанола и ацетальдегида при их высоких концентрациях, цианамида, метронидазола, лития, опосредованные эффекты тетурама, уровень функциональной активности отдельных морфологических структур ЦНС.

Пируваткиназа

При изучении эффектов этанола на активность ПК диапазон его концентрации был расширен от 5 мМ до 500 мМ (табл. 5.2). Низкие концентрации этанола (5 мМ), которые возникают при приеме небольших его порций, выраженно ингибируют ПК мозговой ткани. В коре больших полушарий активность фермента снижается на 57% в сравнении с контрольным уровнем, в таламической области на 51%, а в стволе мозга на 53%. Данный

результат неожиданный, учитывая выраженность эффекта и низкую концентрацию этанола. По всей вероятности, этанол при его небольшом содержании в среде способен значительно модифицировать функционально активные группы в каталитическом центре ПК, вызывая снижение ферментативной активности. Увеличение концентрации этанола до 50 мМ сопровождается уменьшением степени ингибирования ПК, а в стволе мозга ее активность достигает значений контрольной группы. Такой же уровень активности фермента сохраняется при 100 мМ содержания этанола. Алкоголь в концентрации 500 мМ снижает активность ПК в коре больших полушарий на 50%, в таламической области на 39%, а в стволе мозга на 38% в сравнении с контрольной группой. Из представленных данных следует, что этанол в широких диапазонах концентраций (5-500мМ) оказывает одинаковый ингибирующий эффект на активность ПК. При этом следует отметить устойчивость ПК к действию высоких концентраций этанола. Ацетальдегид при низком и высоком содержании в пробе не изменяет активность ПК. Умеренная алкоголизация животных сопровождается активацией ПК в коре больших полушарий, а при назначении токсической дозы этанола активность фермента не изменяется. Следовательно, прямые эффекты этанола и ацетальдегида на молекулу ПК в условиях *in vitro* не проявляются. М-форма ПК, содержащаяся в ткани головного мозга, подвержена менее резким колебаниям при разных функциональных условиях и находится под жестким регуляторным контролем. Фермент из разных отделов головного мозга обладает одинаковой чувствительностью к действию этанола и ацетальдегида *in vitro*.

Тетурам в терапевтических концентрациях (10^{-5} М) понижает активность ПК из коры больших полушарий, не изменяя ее в других образованиях мозга. Это согласуется с ингибированием ПК в коре при тетурам-алкогольной реакции (табл. 4.9). Более высокие концентрации тетурама (10^{-3} М) вызывают ингибирование ПК во всех отделах ЦНС, причем эффект в коре больших полушарий усиливается. Цианамид так же, как тетурам, снижает активность ПК в корковом отделе мозга, статистически значимо не изменяя ее в других регионах ЦНС. Хлорид лития односторонне снижает активность ПК в разных отделах мозга на 31-34%. Однократное и

курсовое введение карбоната лития также ингибирует ПК у экспериментальных животных. Литий ингибирует ПК, выделенную из головного мозга крыс, являясь неконкурентным ингибитором в отношении фосфоенолпирувата и конкурентным в отношении АДФ.

Апоморфин в концентрации 10^{-5} М не оказывает влияния на активность ПК, тогда как при совместном введении его с этанолом происходит ингибирование ПК в мозге. Эффекты апоморфина *in vitro* обычно отличаются от таковых *in vivo*, что показано в отношении ферментов энергетического обмена в мозге [148]. Это может быть обусловлено его мембраностабилизирующим действием на клетки мозга с изменением функциональной активности нейронов и отдельных структур ЦНС.

Таким образом, этанол в широком диапазоне концентраций, тетурам при высоком содержании и литий в терапевтической концентрации *in vitro* ингибируют ПК ткани головного мозга. Эти эффекты для тетурама и лития воспроизводятся *in vitro* и свидетельствуют об их преимущественно прямом влиянии на активность фермента. ПК из коры больших полушарий обладает более высокой чувствительностью к ингибирующему действию цианамида и умеренных концентраций тетурама, что может быть связано с некоторыми ее кинетическими особенностями или неодинаковым изоферментным спектром в разных регионах ЦНС.

Лактатдегидрогеназа

Отличительная черта метаболизма мозговой ткани — преобладание здесь аэробных процессов [149]. В то же время в головном мозге может активно функционировать анаэробный гликолиз и поддерживаться высокая активность ЛДГ, что отмечается при алкогольной интоксикации [109].

Низкие концентрации этанола (5 мМ) повышают активность ЛДГ в таламической области, не изменяя ее в других отделах мозга. При 50 мМ содержание этанола, которое создается в крови и мозге при алкогольной интоксикации средней степени, отмечается активация ЛДГ в коре больших полушарий на 30%, в таламической области на 39% и в стволе мозга на 37% в сравнении с контролем. При высоких концентрациях этанола (500 мМ) степень активации фермента сохраняется на таком же уровне.

Введение животным средней дозы этанола (2,5 г/кг) сопровождается повышением активности ЛДГ только в коре больших полушарий, а при тяжелой алкогольной интоксикации (5 г/кг) она сохраняется на контрольном уровне. Ацетальдегид в концентрации 75 мкМ статистически значимо повышает активность ЛДГ в коре больших полушарий на 37%, в стволе мозга на 45%, а в таламической области на 53%. При более высоком содержании ацетальдегида (1мМ) степень активации ЛДГ не потенцируется, а даже несколько снижается. Полученные данные позволяют заключить, что этанол и ацетальдегид в концентрациях, реально возникающих в крови и тканях при алкогольной интоксикации, прямо повышают активность ЛДГ головного мозга. Этот эффект выражен приблизительно одинаково в разных регионах ЦНС.

Таблица 5.2 – Эффекты этанола, ацетальдегида, некоторых фармакологических препаратов *in vitro* на активность пируваткиназы (нмоль/мг белка/мин) в цитоплазме различных отделов головного мозга крыс при насыщающей концентрации фосфоенолпирувата

Группа	Кора	Таламическая область	Стриатум
Контроль	126,5±11,9	134,7±10,4	140,4±11,3
Этанол 5 мМ	54,1±5,0*	66,2±3,7*	65,7±4,2*
Этанол 50 мМ	87,0±7,3*	101,3±9,6*	117,5±8,8
Этанол 100 мМ	88,6±6,9*	92,1±9,2*	114,8±9,0
Этанол 500 мМ	63,4±5,6*	82,5±6,5*	86,7±8,5*
Ацетальдегид 75 мкМ	113,1±10,1	130,6±12,3	139,5±12,9
Ацетальдегид 1 мМ	131,2±7,4	143,0±11,7	154,2±12,7
Тетурам 10 ⁻⁵ М	93,5±8,5*	115,3±12,6	121,4±11,7
Тетурам 10 ⁻³ М	74,1±7,0*	90,8±9,9*	92,7±7,8*
Цианамид 10 ⁻⁵ М	92,6±9,3*	120,3±12,7	118,9±12,4
Лития хлорид 1,5 мМ	87,3±7,6*	90,2±10,5*	92,7±7,7*
Апоморфин 10 ⁻⁵ М	108,5±12,0	117,4±11,3	115,9±12,7

Тетурам в средних концентрациях (10^{-5} М) ингибирует активность ЛДГ на 36-51% в разных отделах мозга. Степень инактивации увеличивается с ростом концентрации тетурама, что соответствует имеющимся данным для ЛДГ сыворотки крови [150]. В этой связи ингибирование активности ЛДГ в ткани мозга при тетурам-алкогольной реакции следует расценивать как доминирование ингибирующего эффекта препарата над активирующим действием этанола и ацетальдегида. Цианамид и литий также вызывают снижение активности ЛДГ во всех исследуемых отделах ЦНС, объясняя тем самым ингибирование этого фермента у экспериментальных животных при совместном введении данных препаратов и этанола. Апоморфин в концентрации 10^{-5} не оказывает влияния на активность ЛДГ в ткани мозга.

Таким образом, изменение активности ЛДГ в ткани головного мозга при алкогольной интоксикации и фармакотерапии алкоголизма отражает интеграцию прямых эффектов этанола, ацетальдегида, назначаемых препаратов и, очевидно, некоторых механизмов метаболического контроля.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

Этанол в концентрациях 5 мМ и 50 мМ не изменяет активность Г-6-ФДГ из разных отделов головного мозга крыс (табл. 5.4). При высоком содержании этанола в среде (100 мМ) активность фермента статистически значимо снижается только в таламической области. Увеличение концентрации этанола до 500 мМ сопровождается ингибированием Г-6-ФДГ в коре больших полушарий на 31%, в таламической области на 30% и в стволе мозга на 27%. Это соответствует данным об ингибировании при аналогичных концентрациях этанола Г-6-ФДГ из других источников. Ацетальдегид при 75 мкМ и 1 мМ концентрациях не влияет на активность Г-6-ФДГ, а при содержании 4 мМ снижает ее в таламической области и коре больших полушарий.

Из полученных данных следует, что ингибирование Г-6-ФДГ в ткани мозга при алкогольной интоксикации средней степени не связано с прямыми эффектами этанола и ацетальдегида, содержание которых в ткани мозга при этом составляет 55 мМ и 60 мкМ, соответственно. Будучи регуляторным ферментом, Г-6-ФДГ проявляет сложный характер зависимости активности от

концентрации субстрата, кофермента, АТФ, пентозофосфатов, некоторых нуклеотидов [151]. Содержание этих соединений в ткани мозга при алкогольной интоксикации, как правило, изменяется [109].

Таблица 5.3. – Эффекты этанола, ацетальдегида, некоторых фармакологических препаратов *in vitro* на активность лактатдегидрогеназы (нмоль/мг белка/мин) в цитоплазме разных отделов головного мозга крыс при насыщающей концентрации пирувата

Группа	Кора	Таламическая область	Стриатум
Контроль	704,2±51,7	747,0±60,4	736,4±48,2
Этанол 5 мМ	700,6±63,9	977,1±53,7*	907,5±68,4
Этанол 50 мМ	912,8±45,1*	1039,7±83,2*	1010,4±73,7*
Этанол 100 мМ	969,9±58,5*	1112,3±94,6*	1123,6±76,8*
Этанол 500 мМ	960,8±47,4*	1253,1±80,5*	1111,8±84,3*
Ацетальдегид 75 мкМ	966,3±56,1*	1141,5±73,7*	1068,2±79,0*
Ацетальдегид 1 мМ	895,6±49,9*	939,7±61,7*	994,3±68,2*
Тетурам 10 ⁻⁵ М	387,3±41,2*	478,4±25,8*	360,7±26,7*
Тетурам 10 ⁻³ М	211,4±15,3*	187,5±11,7*	195,4±10,8*
Цианамид 10 ⁻⁵ М	466,2±37,5*	450,8±31,9*	473,1±34,3*
Лития хлорид 1,5 мМ	433,7±29,4*	407,1±24,7*	429,3±36,0*
Апоморфин 10 ⁻⁵ М	648,1±43,4	698,5±52,1	382,1±47,0

Na⁺, K⁺-активируемая, Mg²⁺-зависимая АТФаза

АТФаза – интегральный фермент плазматических мембран, изменение ее активности может в определенной степени свидетельствовать о нарушении морфофункционального состояния мембранных структур [152]. Одной из сторон цитотоксического действия этанола являются его мембранные эффекты [125]. Низкие концентрации этанола (5 мМ) не влияют на активность АТФазы ткани мозга. При содержании этанола 50 мМ, соответствующему умеренной алкогольной интоксикации, активность фермента снижается в коре больших полушарий на

24% ($p < 0,02$), а в таламической области на 19% ($p < 0,05$). Повышение концентрации этанола до 100 мМ сопровождается дальнейшим ингибированием АТФазы, а при 500 мМ содержании этанола степень снижения активности фермента достигает максимальных величин.

Таким образом, отмечается прямо пропорциональная зависимость между концентрацией этанола в среде и выраженностью ингибирования АТФазы. Ацетальдегид в средних концентрациях (75 мкМ) не влияет на активность АТФазы, а при высоком содержании (1 мМ) понижает ее активность на 21-32% в разных отделах мозга. Следовательно, дозозависимое ингибирование АТФазы в ткани мозга при острой алкогольной интоксикации определяется прямым воздействием этанола и в меньшей степени – ацетальдегида на молекулу фермента. При этом необходимо учитывать и влияние этанола на мембраны, так как с увеличением его концентрации более выражено изменяется текучесть мембран, нарушается их пространственная структура [10].

Тетурам и апоморфин в концентрации 10^{-5} М не влияет на активность АТФазы, а цианамид при таком же содержании снижает ее в коре больших полушарий. Литий в терапевтических концентрациях (1,5 мМ) ингибирует активность АТФазы на 36-45% в исследуемых мозговых образованиях, что согласуется с результатами действия лития *in vitro*. Литий по своему влиянию на многие процессы выступает антагонистом натрия. Он способен вытеснять натрий из соединений и клеток, но не может заменить его на уровне АТФазы.

5.2 Роль ц-АМФ в регуляции углеводно-энергетического обмена в мозге при алкогольной интоксикации

Циклические нуклеотиды – ц-АМФ и ц-ГМФ – вторичные посредники в механизме действия некоторых гормонов [152]. В ЦНС их функции связаны с воздействием на нервные клетки собственной группы внешних химических сигналов от эффекторов-нейромедиаторов, пептидных гормонов, простагландинов и других биологически активных веществ. Принятие и преобразование этих сигналов от эффекторов реализуется каждым циклическим нуклеотидом при помощи

индивидуальных ферментативных механизмов с модификацией при этом определенных белковых структур мембран нервных клеток. Уровень циклических нуклеотидов отражает состояние медиаторных систем, оказывающих влияние на активность аденилат- и гуанилатциклазы [153]. Изменения в содержании ц-АМФ и ц-ГМФ служат информативными тестами функциональной активности дофаминовых, ацетилхолиновых и ГАМК-нервных окончаний в разных структурах мозга [149].

Таблица 5.4. – Эффекты этанола и ацетальдегида *in vitro* на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (нмоль/мг белка/мин) в цитоплазме разных отделов головного мозга крыс при насыщающих концентрациях глюкозо-6-фосфата

Группа	Кора	Таламическая область	Ствол мозга
Контроль	24,1±1,9	33,0±1,1	38,8±2,5
Этанол 5 мМ	21,2±1,4	29,9±1,5	35,9±2,3
Этанол 50 мМ	20,2±1,5	31,6±2,0	34,4±2,3
Этанол 100 мМ	20,8±1,3	28,7±1,3*	33,7±3,1
Этанол 500 мМ	16,6±1,2*	23,1±0,6*	28,4±1,5*
Ацетальдегид 75 мкМ	21,8±1,6	30,5±1,1	37,6±2,4
Ацетальдегид 1 мМ	21,2±1,4	30,9±0,8	36,7±2,3
Ацетальдегид 4 мМ	19,4±0,7*	28,3±1,8*	34,1±2,8

Таблица 5.5. – Эффекты этанола, ацетальдегида, некоторых фармакологических препаратов *in vitro* на общую АТФазную активность (мкмоль/мг белка/час) в цитоплазме разных отделов головного мозга крыс

Группа	Кора	Таламическая область	Ствол мозга
Контроль	14,60±0,98	13,21±1,05	13,71±1,12
Этанол 5 мМ	15,14±1,29	12,88±1,32	12,98±0,95
Этанол 50 мМ	11,10±0,75*	10,41±0,62*	11,74±1,24
Этанол 100 мМ	10,32±0,91*	8,84±0,48*	10,50±0,73*
Этанол 500 мМ	8,13±0,74*	7,45±0,56*	8,03±0,47*
Ацетальдегид 75 мкМ	13,45±0,97	12,89±1,19	11,97±1,05
Ацетальдегид 1 мМ	9,92±0,70*	9,41±0,92*	10,81±0,55*
Тетурам 10 ⁻⁵ М	15,23±1,13	13,78±0,96	14,33±1,26
Цианамид 10 ⁻⁵ М	10,91±0,87*	11,65±1,02	11,85±1,20
Лития хлорид 1,5 мМ	8,02±0,82*	8,40±0,51*	8,30±0,58*
Апоморфин 10 ⁻⁵ М	12,56±1,19	11,93±0,94	13,86±1,10

Анализ литературных данных указывает на сложный характер изменений системы ц-АМФ в морфологических структурах ЦНС при разных формах алкоголизации. Содержание ц-АМФ в плазме крови подвержено значительным колебаниям в зависимости от сроков алкоголизации, дозы этанола и других факторов. У пациентов с алкоголизмом в состоянии делирия с

повышенным психическим возбуждением и резко выраженными соматоневрологическими симптомами содержание ц-АМФ в плазме крови превышает контрольный уровень в 2,3 раза [154]. В процессе лечения с устранением симптомов делирия отмечается снижение уровня ц-АМФ в плазме. При острой и пролонгированной (течение нескольких дней и недель) алкогольной интоксикации содержание ц-АМФ в мозге чаще всего существенно не изменяется или понижается [155]. Формирование алкогольной мотивации при моделировании экспериментального алкоголизма сопровождается снижением содержания ц-АМФ в базальных ганглиях и гипоталамусе [156].

Наряду с важной ролью ц-АМФ в определении функциональной активности ЦНС она принимает участие в регуляции углеводного обмена [109]. Инкубация суспензии клеток с 50 мМ глюкозой сопровождается двукратным повышением уровня ц-АМФ. Предполагают, что совместный транспорт глюкозы с протонами вызывает деполяризацию клеточной мембраны и активацию аденилатциклазы. Инсулин снижает содержание ц-АМФ и подавляет активность ц-АМФ-зависимой протеинкиназы в клетках мозга. Глюкагон обладает обратным действием. Анализ уровня ц-АМФ в разных отделах головного мозга на фоне алкогольной интоксикации и действия противоалкогольных препаратов позволит оценить при этом ее роль в механизмах нарушений углеводного обмена.

У контрольных животных содержание ц-АМФ одинаково в разных структурах мозга (табл. 5.6) и соответствует данным других авторов [156]. Этанол в небольшой дозе (1г/кг) не изменяет уровень ц-АМФ в исследуемых структурах мозга. Алкогольная интоксикация средней степени (2,5 г/кг) сопровождается снижением содержания ц-АМФ в коре больших полушарий, тогда как в таламической области и в стволе оно не изменяется. В этих же условиях происходит активация гликолиза в корковом отделе мозга (гл. 4.1). Стимулируя фосфорилирование молекул ГК и ФФК с помощью специальных протеинкиназ, ц-АМФ снижает активность этих ферментов [157]. Посредством такого действия реализуются эффекты адреналина, гидрокортизона, глюкагона. Следовательно, одним из механизмов повышения активности ферментов гликолиза в коре больших полушарий при умеренной

алкогольной интоксикации является локальное снижение здесь уровня ц-АМФ. При этом содержание циклического нуклеотида в коре достоверно ниже, чем в таламической области и стволе мозга. Введение токсической дозы этанола (5 г/кг) приводит к снижению концентрации ц-АМФ во всех исследуемых регионах мозга на 36-45%. Активность ферментов гликолиза при тяжелой алкогольной интоксикации не изменяется, что свидетельствует о переходе ткани мозга на функционально новый механизм регуляции метаболизма. Подтверждают это опыты *in vitro*, где высокие концентрации этанола и ацетальдегида ингибируют ФФК и ПК (гл. 5.1).

Уровень ц-АМФ при тетурам-алкогольной реакции не изменяется в сравнении с острой алкоголизацией и контрольной группой (табл. 5.6). Тетурам оказывает выраженное влияние на нейромедиаторные процессы в мозге, повышая содержание дофамина, диоксифенилаланина, серотонина, но снижая уровень норадреналина и адреналина [119]. Эти изменения не затрагивают систему ц-АМФ, вследствие чего она не играет существенной роли в трансформации углеводно-энергетического обмена мозговой ткани при совместном действии этанола и тетурама.

Введение этанола на фоне действия метронидазола приводит к повышению содержания ц-АМФ в коре больших полушарий на 47%, а в таламической области на 37%. Это соответствует данным об увеличении уровня ц-АМФ в тканях при введении метронидазола. Развитие метронидазол-алкогольной реакции сопровождается значительным повышением концентрации глюкозы в мозге, что свидетельствует о торможении ее катаболизма. Следовательно, ингибирование гликолиза в ткани мозга при комплексном действии этанола и метронидазола может быть обусловлено за счет активирования системы ц-АМФ. Содержание ц-АМФ не изменяется в разных структурах ЦНС при цианамид-алкогольной реакции. При совместном действии этанола и карбоната лития уровень ц-АМФ повышается только в коре больших полушарий. Препарат-алкогольные реакции с участием цианамида и карбоната лития сопровождаются снижением интенсивности гликолиза в разных образованиях головного мозга. Очевидно, что эти эффекты не опосредуются через ц-АМФ, а

достигаются путем прямого ингибирующего влияния карбоната лития и цианамид на основные гликолитические ферменты.

Таким образом, ц-АМФ принимает участие в регуляции углеводного обмена в ткани головного мозга при действии этанола. Наиболее четко это прослеживается при умеренной острой алкоголизации и метронидазол-алкогольной реакции. Тетурам и цианамид при совместном действии с этанолом не влияют на функциональную активность системы ц-АМФ в ЦНС.

Таблица 5.6. – Содержание ц-АМФ (нмоль/г) в разных отделах головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации и некоторых препарат-алкогольных реакциях

Группа	Кора	Таламическая область	Ствол мозга
Контроль	0,970±0,064	1,081±0,082	1,250±0,130
Этанол 1 г/кг	1,033±0,071	1,122±0,064	1,171±0,093
Этанол 2,5 г/кг	0,761±0,067*	1,035±0,087	1,349±0,125
Этанол 5 г/кг	0,622±0,058*	0,593±0,042*	0,737±0,060*
Тетурам + этанол	0,878±0,075	1,016±0,128	1,361±0,148
Метронидазол + этанол	1,125±0,079**	1,418±0,093**	1,540±0,118
Цианамид + этанол	0,997±0,081	1,075±0,115	1,497±0,120
Карбонат лития + этанол	1,408±0,157**	1,135±0,110	1,172±0,086

Примечание – * статистически значимые различия с контрольной группой;
 ** - статистически значимые различия с группой, получавшей этанол в дозе 2,5 г/кг.

ГЛАВА 6

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В настоящее время существует несколько форм алкоголизации в человеческой популяции. При этом наиболее часто встречается прерывистый прием алкоголя, который необходимо рассматривать как чередование более или менее длительных периодов интоксикации и отмены потребления алкоголя. Прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ) – это новое клиническое состояние алкогольной болезни с учетом выраженных клинических и патохимических симптомов абстиненции [158].

Попытки моделирования подобных ситуаций предпринимались и ранее, но только в последнее время экспериментальные модели прерывистой алкогольной интоксикации получили более широкое распространение. Определенным прообразом этого вида алкоголизации может стать классический пример моделирования алкогольного абстинентного синдрома по Майхровичу, описанный ранее (гл. 2). Данный подход предполагает интрагастральное введение раствора этанола в дозе 5 г/кг в сутки в течение 5 дней с последующей декапитацией экспериментальных животных через час, одни, трое и семь суток после последнего введения алкоголя.

В других экспериментальных работах при исследовании нарушений в ходе прерывистого режима введения этанола крыс подвергали циклам 5-дневной алкоголизации 7% раствором этанола, который вводили внутривентрально [159]. Еще одна схема алкоголизации предполагает введение этанола в течение 21 дня в дозе 2 г/кг, после чего следовали неделя отмены и повторное введение алкоголя [160]. Данные эксперименты проводились с целью изучения ПАИ на эффект предпочтения этанола у крыс. Установлено, что многократное употребление этанола и повторяющиеся периоды отмены у этанол-предпочитающих крыс приводят к алкоголь-депривационному эффекту, характеризующемуся употреблением больших количеств алкоголя. Повторяющиеся периоды отмены ранее вводимого этанола могут приводить к более устойчивому и продолжительному периоду

тревожного поведения у крыс, увеличению добровольного употребления этанола, ухудшению способности животных к приобретению навыков, усилению проявления и продолжительности синдрома отмены этанола.

Один из главных индикаторов отношения экспериментальных животных к алкоголю – добровольное его потребление в условиях, когда им предоставлена возможность выбора раствора этанола или воды. Способ его оценки при этом – предоставление животным, находящимся в индивидуальных клетках, двух поилок – одной с раствором этанола, другой с – водой. После производят измерение объемов потребления жидкостей за определенный промежуток времени [161].

Оценивая результаты данных экспериментов, необходимо отметить, что количество потребляемого алкоголя зависит от пола животных. Самки крыс потребляют его большие объемы, что, в частности, объясняют более значительным уровнем у них метаболизма этанола. В то же время процесс формирования влечения к алкоголю быстрее протекает у самцов крыс, а при повторном предоставлении этанола после его отмены восстановление первоначального количества потребления происходит быстрее у самок [162].

Важный фактор, который необходимо учитывать при экспериментальном изучении влияния алкогольной интоксикации – концентрации вводимого этанола, которые должны, с одной стороны, обеспечивать достаточное потребление его экспериментальными животными и вызывать токсические эффекты в организме – с другой. Определенного внимания заслуживают результаты исследований [163], демонстрирующие, что при предоставлении крысам на выбор четырех концентраций этанола (3, 6, 12 и 24%) наибольшее количество животных потребляли 12% раствор. Необходимо отметить, что именно 15% концентрация этанола – оптимальная для создания модели хронического алкоголизма, так как при минимальных затратах времени позволяет добиться добровольного потребления животными максимально больших доз алкоголя, при которых он эффективнее оказывает токсическое действие на функции их органов и систем. Указанная концентрация представляется наиболее оптимальной, поскольку животные, как было показано,

при одновременном длительном свободном доступе к воде и растворам этанола разной концентрации достаточно хорошо потребляют 15% раствор этилового спирта и практически не потребляют растворы больших концентраций.

Еще одна важная методическая проблема при моделировании хронической алкогольной интоксикации – создание условий формирования физической зависимости от этанола. Это можно наблюдать у разных видов животных именно при введении им алкоголя, что было изучено как на крысах, так и на других особях (шимпанзе и макаках-резус) [164, 165].

Как было описано ранее (гл. 2), в экспериментальной наркологии известно несколько способов моделирования хронической алкогольной интоксикации, а также алкогольного абстинентного синдрома. Основные различия между ними – способ введения этанола, его дозы, а также сроки алкоголизации и отмены. Главные недостатки данных моделей – длительность (от нескольких недель до нескольких месяцев), использование, как правило, больших доз этанола, высокая смертность экспериментальных животных, а также (при воспроизведении синдрома отмены алкоголя) изучение исключительно постинтоксикационных нарушений метаболизма.

Учитывая именно прерывистый прием алкоголя как наиболее распространенный вариант у людей, моделирование ПАИ – наиболее близкое отображение реальных условий в эксперименте и может быть использовано в изучении данной разновидности алкогольной болезни.

Учитывая имеющиеся литературные данные и многолетний собственный опыт работы в экспериментальной наркологии, нами была разработана, апробирована и запатентована [166] новая модель прерывистой алкогольной интоксикации. Это позволило изучить спектр метаболических нарушений, а также их тканевые особенности при прерывистом режиме алкоголизации [167, 168].

Моделирование данного экспериментального состояния осуществлялось путем внутрижелудочного введения этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки в виде 25% раствора в режиме прерывистой алкоголизации по следующей схеме: четверо суток алкоголизации – трое суток внутрижелудочное введение эквивалентных количеств воды. Такие циклы повторялись 4 раза, с

окончанием эксперимента на 28-е сутки от начала первого введения этанола.

Помимо изучения метаболических нарушений при прерывистой алкогольной интоксикации нами были проведены эксперименты с их коррекцией аминокислотными композициями. Моделирование ПАИ было выполнено как указано выше. Особям 1-й группы (контроль) внутрижелудочно дважды в сутки вводили воду в течение 28-ми суток. Крысам 2-й экспериментальной группы вводили 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела, два раза в сутки, в течение четырех суток. Затем в течение трех суток вводилось эквивалентное количество воды. Такой цикл повторяли 4 раза (состояние прерывистой алкогольной интоксикации). Третья группа в течение четырех суток получала 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки, а затем в течение трех суток – препарат «Тавамин» (валин, изолейцин, лейцин и таурин) по 250 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (суточная доза 500 мг/кг массы тела). Такие циклы повторяли 4 раза. Четвертой экспериментальной группе в течение четырех суток вводили этанол по схеме двух предыдущих групп, а затем в течение трех суток – препарат «Нейрамин» (триптофан, глицин и аргинина аспартат) по 100 мг/кг массы тела, в 2% суспензии крахмала. Такие циклы повторяли 4 раза. Пятой группе в течение четырех суток вводили этанол, как и в группах 2-4, а затем в течение трех суток – препарат «Тритарг» (триптофан, цинка аспартат, таурин и аргинин) по 175 мг/кг, в 2% суспензии крахмала. Такие циклы повторяли 4 раза.

Ниже представлены некоторые результаты данных серий экспериментов.

6.1 Нейромедиаторные нарушения в головном мозге крыс и их коррекция композициями аминокислот при прерывистой алкогольной интоксикации

Для исследования влияния ПАИ на состояние основных нейромедиаторных систем, а также содержания некоторых нейрогенных аминокислот нами были изучены следующие регионы головного мозга крыс: кора больших полушарий, таламическая область, ствол, а также мозжечок. Коррекция

выявленных нарушений проводилась с использованием композиций аминокислот – «Тавамин», «Нейрамин» и «Тритарг».

В коре больших полушарий головного мозга ПАИ приводила к значительному (на 56%; $p < 0,05$) снижению уровня гомованилиновой кислоты, что указывает на вероятное снижение функциональной активности дофаминергической нейромедиаторной системы в данных экспериментальных условиях (табл. 6.1).

Введение аминокислотной композиции «Тавамин» нормализовало содержание гомованилиновой кислоты в данном регионе головного мозга, снижало уровень аспартата, а также увеличивало содержание ГАМК и глицина в сравнении со 2-й группой (ПАИ).

Эффекты композиции «Нейрамин» в коре больших полушарий головного мозга крыс отличались от таковых у «Тавамина». Введение данной аминокислотной смеси на фоне ПАИ сопровождалось увеличением уровней 5-окситриптофана, серотонина и 5-ОИУК в сравнении с 1-й и 2-й экспериментальными группами (табл. 6.1). Эти изменения указывают на определенное повышение функциональной активности серотонинергической нейромедиаторной системы, которая, по всей видимости, связана не только с доступностью предшественника, так как уровень триптофана в данных экспериментальных условиях не повышался. Введение «Нейрамина» приводило к снижению содержания аспартата в сравнении со 2-й группой и повышению концентрации глутамата в сравнении с контролем (табл. 6.1). «Тритарг» в коре больших полушарий приводил к нормализации содержания ГВК, а также к снижению, в сравнении со 2-й группой, концентрации аспартата.

Прерывистая алкогольная интоксикация не оказывала существенного влияния на уровни катехоламинов, их предшественников и метаболитов в таламической области, кроме повышения содержания 5-окситриптофана при стабильном уровне здесь серотонина и его основного метаболита – 5-ОИУК. Все три используемые в работе композиции аминокислот нивелировали повышение уровня 5-окситриптофана в данных экспериментальных условиях.

Таблица 6.1. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов, а также нейроактивных аминокислот (нмоль/г) в коре больших полушарий головного мозга крыс при коррекции прерывистой алкогольной интоксикации препаратами аминокислот

Показатель	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (ПАИ)	3-я (ПАИ+ «Тавамин»)	4-я (ПАИ+ «Нейрамин»)	5-я (ПАИ+ «Тритарг»)
Дофамин	5,39 (0,35; 8,09)	6,09 (0,16; 7,51)	5,53 (1,74; 7,85)	4,93 (1,05; 10,98)	5,24 (0,26; 6,58)
3,4-ДОФУК	0,628 (0,457; 0,761)	0,371 (0,213; 0,421)	0,801 (0,432; 0, 877)	0,687 (0,566; 0,712)	0,622 (0,554; 0,676)
ГВК	0,318 (0,237; 0,549)	0,193 (0,172; 0,212)*	0,422 (0,288; 0,7)	0,443 (0,372; 0,539)#	0,349 (0,274; 0,439)#
Норадреналин	3,19 (2,82; 3,5)	2,95 (2,84; 3,33)	2,84 (2,58; 4,08)	3,61 (3,01; 4,49)	3,23 (3,08; 3,33)
Триптофан	30,8 (29,9; 34,3)	32,8 (29,4; 36,5)	39,08 (37,01; 40,04)	39,9 (34,9; 50,06)	29,2 (27,6; 31,8)
5-окситриптофан	0,056 (0,043; 0,078)	0,054 (0,023; 0,059)	0,063 (0,041; 0,055)	0,087 (0,071; 0,098)*#	0,053 (0,039; 0,066)
Серотонин	1,24 (0,95; 1,4)	1,02 (0,66; 1,41)	1,11 (1,07; 1,37)	1,48 (1,35; 1,69)*#	1,08 (0,83; 1,24)
5-ОИУК	1,62 (1,51; 1,69)	1,47 (1,44; 1,64)	1,89 (1,4; 2,33)	2,2 (1,87; 2,62)*	1,67 (1,34; 2,03)
Аспартат	4218,9 (3489,4; 5199,5)	4918,3 (4669,2; 5464)	4380,9 (4198; 4713,5)#	4502,1 (4198; 4713,5)#	4228,5 (3226; 4689,5)#
Глутамат	13975 (12467; 14321)	14532 (14322; 14673)	15001 (12300; 15234)	16551 (14999; 17009)*	14123 (13761; 14555)
ГАМК	1938,3 (1774,3; 2155,1)	1868,2 (1835,9; 2005,9)	2020,4 (1994,8; 2197,1)#	2169 (1871; 2504,2)	1971 (1908,8; 2172,4)

Примечание – здесь и в табл. 6.2-6.4. * – статистически значимые различия с контролем, # – статистически значимые различия с группой ПАИ ($p < 0,05$); данные выражены в виде Ме (25; 75%)

В стволе головного мозга крыс ПАИ приводила к повышению уровня дофамина при неизменной концентрации ГВК и 3,4-ДОФУК (табл. 6.2). Это, с одной стороны, может указывать на снижение здесь функциональной активности дофаминергической системы, что реализуется изменением соотношения активной и относительно неактивной части пула медиатора в пресинаптических окончаниях. Все три композиции аминокислот нормализовали уровень дофамина в стволовой части головного мозга.

Все остальные исследованные нейромедиаторные показатели в данном регионе ЦНС при этом не отличались от контрольных значений.

Таблица 6.2. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов, а также нейроактивных аминокислот (нмоль/г) в стволе головного мозга крыс при коррекции прерывистой алкогольной интоксикации препаратами аминокислот

Показатель	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (ПАИ)	3-я (ПАИ + «Тавамин»)	4-я (ПАИ+ «Нейрамин»)	5-я (ПАИ+ «Тритарг»)
Дофамин	0,326 (0,283; 0,734)	1,004 (0,648; 1,216)*	0,427 (0,615; 0,786)	0,491 (0,434; 0,647)#	0,409 (0,346; 0,507)#
3,4-ДОФУК	0,35 (0,278; 0,367)	0,404 (0,356; 0,434)	0,421 (0,351; 0,446)	0,392 (0,354; 0,403)	0,419 (0,361; 0,426)
ГВК	0,372 (0,325; 0,388)	0,411 (0,347; 0,417)	0,428 (0,377; 0,444)	0,399 (0,361; 0,412)	0,433 (0,354; 0,437)
Норадреналин	5,95 (2,9; 7,25)	5,05 (4,59; 9,07)	6,68 (4,67; 7,52)	5,79 (5,22; 6,31)	6,02 (5,24; 6,73)
Триптофан	23,8 (22,4; 37,1)	26,9 (25,3; 37,7)	26,1 (23,7; 29,7)	28,7 (25,9; 32,4)	26,1 (23,2; 27,2)
5-окситриптофан	0,093 (0,078; 0,099)	0,133 (0,087; 0,145)	0,143 (0,097; 0,145)	0,131 (0,076; 0,134)	0,142 (0,098; 0,156)
Серотонин	2,33 (1,69; 2,94)	2,96 (2,39; 3,66)	2,67 (2,38; 2,9)	3,07 (2,85; 3,31)	2,77 (2,26; 3,02)
5-ОИУК	4,58 (3,7; 5,13)	5,83 (4; 6,66)	5,04 (4,04; 6,08)	5,26 (5,02; 7,21)*	5,49 (3,7; 7)
Аспартат	4411,4 (3734,3; 5825,3)	4252,2 (3812,9; 5207,8)	3661,9 (3453,1; 4222,7)	4153,6 (3774,7; 4638,8)	4076,6 (4045; 4657,4)

Глутамат	8108,6 (7672,1; 10305,1)	8105,5 (7644,7; 11556,2)	8084,4 (7715; 8454,9)	8470,2 (7904,8; 9167,8)	9030,1 (8762,7; 9499,5)
ГАМК	1806,3 (1273; 2098,7)	1789,9 (1650,5; 2418,2)	1827,6 (1648; 2301,5)	1765 (1554,8; 1914,1)	1960,2 (1710,1; 2321,9)

В мозжечке головного мозга экспериментальных животных ПАИ не приводила к появлению статистически значимых изменений исследованных нейромедиаторных показателей. Введение аминокислотной композиции «Тавамин» и в большей степени «Нейрамин» увеличивало функциональную активность дофаминергической системы в данном регионе ЦНС. Введение смеси «Тавамин», кроме того, приводило к повышению уровня ГАМК по сравнению как с 1-й, так и со 2-й экспериментальными группами, в то время как «Тритарг» повышал содержание ГАМК и снижал уровень аспартата только в сравнении с группой ПАИ.

Обобщая описанные экспериментальные данные, можно заключить, что прерывистая алкогольная интоксикация вносит определенный дисбаланс в функционирование дофаминергической системы головного мозга, а также в соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот. Все использованные в работе аминокислотные композиции в большей или меньшей степени обладают способностью нивелирования данных нарушений, причем этот эффект в отношении содержания тормозных и возбуждающих аминокислот (ГАМК, аспартат) более выражен при введении «Нейрамина» и «Тритарга», а в отношении функционального состояния серотонинергической нейромедиаторной системы – только смеси «Нейрамин».

6.2 Метаболические нарушения в периферических тканях крыс и их коррекция аминокислотными композициями при прерывистой алкогольной интоксикации

С целью оценки влияния прерывистой алкогольной интоксикации на некоторые метаболические процессы в периферических органах и тканях нами исследовано содержание ряда биохимических показателей в сыворотке крови, а также в печени.

Введение алкоголя в прерывистом режиме приводит к определенным изменениям содержания ряда биохимических параметров в крови (табл. 6.3). Выявлено снижение концентрации мочевины (на 38%; $p < 0,01$) и креатинина (на 16%; $p < 0,05$) в сравнении с контролем, а также повышение уровня глюкозы и активности креатинкиназы сыворотки крови экспериментальных животных.

Таблица 6.3. – Активность ферментов и содержание субстратов в крови крыс при коррекции прерывистой алкогольной интоксикации препаратами аминокислот

Показатель	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (ПАИ)	3-я (ПАИ + «Тавамин»)	4-я (ПАИ+ «Нейрамин»)	5-я (ПАИ+ «Тритагг»)
ЛДГ (Ед/л)	1161,5 (1061; 1298,5)	1181 (1097; 1496)	981,5 (754; 1178)	1493,5 (1049; 1733,5)	1661,5 (1497; 1753,5)*#
АлАТ (Ед/л)	58,8 (45,8; 60,1)	59,3 (47,9; 66)	48,2 (45,1; 55,8)	59 (49,1; 66)	65,4 (49,9; 67)
АсАТ (Ед/л)	157 (149; 167)	154 (147; 156)	145 (143; 156)	151 (144; 156)	157 (151; 161)
КК (Ед/л)	4865,5 (3773; 5563)	6146,5 (5767; 6298)*	3462,5 (2831; 3686)*#	4157,5 (3507; 5210,5)#	4755,5 (4326; 5730)#
Мочевина (ммоль/л)	6,5 (5,2; 7,1)	3,85 (3,6; 4,1)*	4,2 (3,9; 4,6)*	4,6 (4,3; 4,8)*#	6,7 (6,4; 6,8)#
Креатинин (ммоль/л)	49,3 (43; 57,1)	41,8 (39,2; 49,1)*	48,6 (42,4; 49,7)	57,5 (54,3; 60,1)*#	54,2 (51,6; 57,7)#
Моч. кислота (мкмоль/л)	100 (88; 108)	89,5 (77; 111)	115,5 (94; 184)#	120,5 (104; 144)*#	111 (99; 121)#
Глюкоза (ммоль/л)	6,1 (5,7; 6,3)	6,9 (6,8; 7,5)*	6,8 (6,2; 7,7)*	6,4 (5,8; 7,2)	6,35 (6,2; 6,6)
ДК (Ед/мл)	2,24 (1,99; 2,76)	3,68 (3,41; 4,44)*	2,82 (2,02; 3,11)	3,79 (3,56; 4,51)*	2,81 (1,77; 3,21)
МДА (мкмоль/л)	1,08 (0,087; 1,23)	4,99 (3,87; 5,04)*	4,21 (3,88; 4,88)*	3,72 (3,51; 3,99)*	1,31 (1,09; 1,67)#
Витамин Е (мкмоль/л)	14,7 (11,4; 16,8)	15,5 (13,1; 16,8)	13,8 (11,9; 14)	10,6 (8,9; 11,9)*#	12,1 (8,7; 12,8)*#

Прерывистая алкогольная интоксикация сопровождалась активацией процессов перекисного окисления липидов, на что указывало статистически значимое увеличение в крови содержания диеновых конъюгатов (ДК) (на 64%; $p < 0,001$) и малонового диальдегида (МДА) (в 4,6 раза) в данных экспериментальных условиях.

Активизация процессов свободнорадикального окисления в организме при ПАИ подтверждается повышением уровня ДК в печени у крыс 2-й экспериментальной группы в сравнении с контролем (табл. 6.4). А снижение концентрации одного из главных антиоксидантов – витамина Е – в печени при прерывистой алкоголизации указывает на угнетение деятельности системы антиоксидантной защиты в данных экспериментальных условиях (табл. 6.4).

Введение этанола в режиме прерывистой интоксикации приводило к определенным ферментным нарушениям в ткани печени крыс. Так, была выявлена активация одного из ферментов цикла трикарбоновых кислот – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), а также ряда ферментов катаболизма гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – ГАМК-Т и ЯПА-ДГ – в печени экспериментальных животных (табл. 6.4).

В крови экспериментальных животных отмечался корригирующий эффект «Тавамина» в отношении активности КК и содержания креатинина (табл. 6.3). В то же время в отношении мочевины, глюкозы и МДА влияние данной аминокислотной смеси не выявлено. В печени «Тавамин» нормализовал активность ЩФ, СДГ, ЯПА-ДГ, а также содержание диеновых конъюгатов (табл. 6.4).

Введение аминокислотных композиций приводило к определенным корригирующим эффектам. Так, смесь «Нейрамин» на фоне ПАИ (4-я группа) оказывала нормализующее действие на содержание мочевины и креатинина, а также на активность креатинкиназы в сыворотке крови крыс (табл. 6.3). В то же время данная композиция не оказывала корригирующего влияния на изменения содержания диеновых конъюгатов и МДА. В печени данная аминокислотная смесь оказывала эффект на активность СДГ, ГАМК-Т и ЯПА-ДГ (табл. 6.4).

Таблица 6.4. – Активность ферментов (нмоль/мин/мг белка) и содержание субстратов в печени крыс при коррекции прерывистой алкогольной интоксикации препаратами аминокислот

Показатель	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (ПАИ)	3-я (ПАИ + «Тавамин»)	4-я (ПАИ+ «Нейрамин»)	5-я (ПАИ+ «Тритарг»)
Каталаза (мкмоль/мин/ г белка)	23,7 (16,6; 24,1)	26,1 (19,1; 30,5)	25,9 (22,2; 32,9)	21,8 (20,6; 27,5)#	19,1 (17,6; 22,8)*#
СДГ	40,17 (37,5; 40,6)	42,5 (40,7; 48)*	41,7 (36,2; 44,1)	33,5 (33; 38,4)*#	48,5 (44,3; 58,6)*#
ГАМК-Т	5,7 (5,6; 5,8)	7,8 (6; 8,2)*	7,07 (6,8; 7,4)*	6,17 (4,8; 6,6)#	4,96 (4,93; 5,1)*#
ЯПА-ДГ	14,2 (13,3; 15,2)	18,8 (17,2; 19,8)*	13,7 (11,9; 15,2)#	13,1 (12; 13,8)#	16,08 (14,2; 17,1)#
ДК (Ед/мл)	2,24 (1,97; 2,44)	3,93 (3,41; 4,09)*	3,32 (1,67; 3,41)	3,79 (3,66; 4,65)*	2,93 (2,07; 4,99)#
Витамин Е (мкмоль/г)	155,5 (131,2;178,4)	11,02 (9,7; 17,9)*	16,2 (11,2; 22,7)*#	37,8 (22,9; 44)*#	19,1 (18,8; 25,8)*#

Аминокислотная композиция «Тритарг» оказывала достаточно выраженный корригирующий эффект на целый ряд биохимических параметров в сыворотке крови при ПАИ (5-я группа). Так, ее введение нормализовало содержание мочевины, креатинина, глюкозы, ДК, МДА и активность КК (табл. 6.3). Одновременно с этим наблюдалось повышение активности ЛДГ и снижение уровня витамина Е. В ткани печени данная аминокислотная композиция оказывала определенный корригирующий эффект в отношении активности ЯПА-ДГ и содержания диеновых конъюгатов, измененных при прерывистой алкогольной интоксикации (табл. 6.4).

Таким образом, прерывистая алкогольная интоксикация приводит к определенным метаболическим нарушениям в ряде периферических органов и тканей. Подтверждение тому – изменение содержания ряда субстратов, а также активности некоторых ферментов в крови и печени у крыс в данных

экспериментальных условиях. Используемые в работе аминокислотные композиции в целом оказали корректирующий эффект и могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения и использования.

Репозиторий ГРГМУ

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, В. В. Научное направление по изучению алкоголизма в Институте биохимии НАН Беларуси / В. В. Лелевич // сборник ст. междунар. научно-практ. конф. «Биологически активные вещества природного происхождения в регуляции процессов жизнедеятельности», 5-6 октября 2021 г., г. Гродно, Республика Беларусь. – Минск: ИВЦ Минфина, 2021. – С. 69–73.
2. Лелевич, В. В. Современное состояние исследований в области экспериментальной наркологии / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Сборник ст. междунар. научно-практ. конф. «Актуальные медико-биологические проблемы алкогольной и других химических зависимостей», 3-4 октября 2019 г., Гродно, Республика Беларусь. – Минск, 2019. – С. 114–119.
3. Лелевич, В. В. Экспериментальное изучение алкоголизма с позиций сложных комбинированных воздействий с другими экстремальными факторами / В. В. Лелевич // Сборник мат. итоговой научно-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины», Гродно: ГрГМУ, 2021. – электрон. текст дан. (объем 12 Мб). – С. 492–495.
4. Лелевич, С. В. Новые подходы в моделировании экспериментального алкоголизма / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Материалы ежегодной итог. науч. конф. «Актуальные проблемы медицины», Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 352–354.
5. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно, ГрГМУ, 2018. – 140 с.
6. Альтшулер, В. Б. Алкоголизм / В. Б. Альтшулер. – Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
7. Копытов, А. В. Алкогольная зависимость у подростков и молодых людей мужского пола / А. В. Копытов. – Минск: БГУ, 2012. – 400 с.
8. Островский, Ю. М. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя / Ю. М. Островский, В. И. Сатановская, С. Ю. Островский. – Мн: Наука и техника, 1988. – 263 с.
9. Лелевич, В. В. Изучение феномена алкогольной мотивации в экспериментальной наркологии / В. В. Лелевич // Сборник мат. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы общей и

клинической биохимии 2023» - Гродно: ГрГМУ, 2023. – Электр текст дан. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 25–28.

10. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно: Гродн. гос. мед. ун-т., 2015. – 252 с.

11. Assessment of GABA-B, metabotropic glutamate, and opioid receptor involvement in an animal model of binge drinking / M. A. Tanchuck [et al.] // *Alcohol*. – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 33–44.

12. Majchrowicz, E. Comparison of ethanol withdrawal syndrome in humans and rats / E. Majchrowicz // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1977. – № 85 B. – P. 15–23.

13. Нейромедиаторные и гормональные механизмы прилежащего ядра в реализации подкрепляющих эффектов наркогенов у крыс / П. Д. Шабанов [и др.] // *Наркология*. – 2012. – № 8. – С. 49–57.

14. PNPLA3 genetic variation in alcoholic steatosis and liver disease progression / F. Stickel [et al.] // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 152–160.

15. Nanau, R. M. Biomolecules and Biomarkers Used in Diagnosis of Alcohol Drinking and in Monitoring Therapeutic Interventions / R. M. Nanau, M. G. Neuman // *Biomolecules*. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 1339–1385.

16. Бохан, Н. А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии / Н. А. Бохан, С. А. Иванова // *Наркология*. – 2010. – № 10. – С. 45–49.

17. Korean Red Ginseng attenuates ethanol-induced steatosis and oxidative stress via AMPK/Sirt1 activation / J. Y. Han [et al.] // *J. Ginseng. Res.* – 2015. – Vol. 39, № 2. – P. 105–115.

18. Влияние перфторана на свободно-радикальный гомеостаз при алкогольном абстинентном синдроме / Д. А. Мискевич [и др.] // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 4–51.

19. Морфофункциональные особенности сегментоядерных нейтрофилов крови при алкогольном абстинентном синдроме / Р. Ш. Киримова [и др.] // *Вопросы наркологии*. – 2013. – № 3. – С. 30–40.

20. Hunt, W. A. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain – a review / W. A. Hunt // *Alcohol*. – 1996. – Vol. 13. – P. 147–151.

21. Островский, Ю. М. Биологический компонент в генезисе алкоголизма / Ю. М. Островский, В. И. Сатановская, М. Н. Садовник. – Минск: Наука и техника, 1986. – 95 с.

22. Окислительный стресс в патогенезе алкогольной болезни печени / Л. Ф. Панченко [и др.] // *Вопросы наркологии*. – 2013. – № 2. – С. 82–91.

23. Каминский, Ю. Г. Суточные изменения содержания глюкозы и гликогена в крови и печени крыс при хроническом потреблении и после отмены алкоголя / Ю. Г. Каминский, Е. А. Косенко // *Укр. биохим. жур.* – 1987. – С. 47–51.

24. Uhart, M. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research / M. Uhart, G. Wand // *Addict Biol.* – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 43–64.

25. Striatal and extrastriatal dopamine release measured with PET and [(18) F] fallypride / M. Slifstein [et al.] // *Synapse*. – 2010. – Vol. 64, № 5. – P. 350–362.

26. Okamoto, T. Hyperpolarization-activated cation current (I_h) is an ethanol target in midbrain dopamine neurons of mice / T. Okamoto, M. Harnett, H. Morikawa // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 95, № 2. – P. 619–626.

27. Clapp, P. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective / P. Clapp, S. Bhave, P. Hoffman // *Alcohol Res. Health*. – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 310–339.

28. Linking GABA (A) receptor subunits to alcohol-induced conditioned taste aversion and recovery from acute alcohol intoxication / U. Blednov [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 67. – P. 46–56.

29. Guan, Y. GABAergic actions mediate opposite ethanol effects on dopaminergic neurons in the anterior and posterior ventral tegmental area / Y. Guan [et al.] // *Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010. – Vol. 341, № 1. – P. 33–42.

30. Werner, D. F. Alcohol-induced tolerance and physical dependence in mice with ethanol insensitive alpha-1-GABA_A receptors

/ D. F. Werner [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 289–299.

31. Caputo, F. Medications acting on the GABA system in the treatment of alcoholic patients / F. Caputo, M. Bernardi // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16, № 19. – P. 2118–2125.

32. Hellerstein, M. K. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans / S. Q. Siler [et al.] // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275, № 5. – P. 897–907.

33. Kubota, M. Ethanol stimulates glycogenolysis in livers from fed rats / M. Kubota, A. Virkamaki, H. Yki-Jarvinen // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1992. – Vol. 201, № 1. – P. 114–118.

34. Лелевич, С. В. Метаболизм глюкозы в печени и его гормональная регуляция при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 1. – С. 125–128.

35. Лелевич, С. В. Дозозависимые эффекты однократного введения этанола на гликолиз в печени крыс / С. В. Лелевич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2007. – № 3. – С. 26–29.

36. Лелевич, С. В. Тканевые особенности функционирования пентозофосфатного пути у крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 53–55.

37. Лелевич, С. В. Особенности гликолиза в печени и скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Биомед. химия. – 2009. – Т. 55, вып. 1. – С. 106–113.

38. Lelevich, S. V. Neurotransmitter Changes in Rat Brain Following Acute Alcohol Intoxication / S. V. Lelevich, V. V. Lelevich, E. M. Doroshenko // Neurochem. J. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 137–141.

39. Лелевич, С. В. Сравнительная оценка гормонального статуса щитовидной и поджелудочной желез при однократном введении алкоголя и морфина / С. В. Лелевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 3. – С. 41–44.

40. Лелевич, С. В. Сравнительная оценка нарушений обмена глюкозы в скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии – 2010. – № 5. – С. 34–43.

41. Лелевич, С. В. Сравнительная характеристика метаболизма глюкозы в печени крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Биомед. химия. – 2011. – Т. 57, вып. 6. – С. 615–623.
42. Влияние генетических факторов на возраст первой пробы алкоголя у больных алкоголизмом / А. О. Кибитов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2014. – № 6. – С. 44–60.
43. Гендерные различия в динамике соматической патологии у больных алкоголизмом в абстинентном периоде / Л. Ф. Панченко [и др.] // Вопросы наркологии. – 2008. – № 6. – С. 42–47.
44. Биохимия и алкоголизм: роль биохимических показателей плазмы крови в оценке метаболического статуса больных алкоголизмом / И. М. Рослый [и др.] // Вопросы наркологии. – 2005. – № 1. – С. 59–67.
45. Rojas, M. Neurobiologia del abuso y dependencia del alcohol. Conceptos clinicos, funcionales y moleculares / M. Rojas, C. Julio // Arch. neurociens. – 2003. – Vol. 8, № 3. – P. 128–138.
46. Gene-based and pathway-based genome-wide association study of alcohol dependence / L. Zuo [et al.] // Shanghai Arch. Psychiatry. – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 111–118.
47. Сравнительная характеристика обмена гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге и печени крыс при синдроме отмены этанола / А. Г. Виницкая [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2009. – № 3. – С. 27–30.
48. Bano, S. Tryptophan metabolism in male Sarelinian alcohol – preferring and non – preferring rats / S. Bano // Alcohol Alcohol. – 1998. – Vol. 33, № 3. – P. 220–225.
49. Alcoholic myopathy: lack of effect of zinc supplementation / C. Durgyn [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2005. – Vol. 43, № 9. – P. 1333–1343.
50. Moseby, R. H. Liver and biliary tract / R. H. Moseby // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 19. – P. 181–184.
51. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э. Э. Горохов [и др.] // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 170–180.
52. Cytochrom P-450 mediated differential oxidative modification of proteins: albumin, apolipoprotein e and CYP1B1 as targets

/ D. W. Choi [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health A. – 2004. – Vol. 67. – P. 2061–2071.

53. Seguentiol acetaldehyde prodaction, lipid peroxdation and fibrogenesis in micropig model of alcohol-induced liver disease / D. Niemela [et al.] // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 1208–1214.

54. Kono, H. CYP2F 1 is not involved in early alcohol – induced liver injury / H. Kono, B. U. Bradford, M. Yin // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. 1259.

55. Donohue, Jr. T. The ubiquitin – proteasome system and its role in ethanol – induced disordess / Jr. T. Donohue // Addict. Biol. – 2002. – Vol. 7. – P. 15–28.

56. Проскурякова, Т. В. Экспериментальные модели формирования физической зависимости от алкоголя / Т. В. Проскурякова [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2021. – № 4. – С. 80–92.

57. Лелевич, В. В. Роль нарушений углеводно-энергетического обмена головного мозга в патогенезе экспериментального алкоголизма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.0045: / В. В. Лелевич; Центр наркологии Р.Ф. – М., 1992. – 39 с.

58. Guo, E. The Lieber-De Carli diet is model for experimental alcoholic liver disease / E. Guo [et. al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2018. N 42 (10). – P. 1828–1840.

59. Cao, Z. AIN-93 diet as an alternative model. The Lieber-De Carli diet for alcoholic cardiomyopathy / Z. Cao [et. al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2019. N 43 (7). – P. 1452–1461.

60. Matson, L. M. Pharmacologically relevant intake during chronic free-choice drinking rhythms in selectively bred high alcohol-preferring mice / L.M. Matson [et. al.] // Addict. Biol. – 2013. – N 18 (6). – P. 921–929.

61. Ruwe, W. D. Alcohol dependence and withdrawal in the rat / W. D. Ruwe [et. al.] // J. Pharmacol. Method – 1986. – N 15 (3). – P. 225–234.

62. Gilpin, N. W. Operant behavior and alcohol levels in blood and brain of alcohol-dependent rats / N. W. Gilpin [et. al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2009. – N 33 (12). – P. 2113–2123.

63. Лелевич, С. В. Влияние хронической алкогольной интоксикации на гликолиз и пентозофосфатный путь в мышечной

ткани крыс / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 4. – С. 34–36.

64. Лелевич, С. В. Функциональное состояние некоторых путей метаболизма глюкозы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Биомед. химия. – 2009. – Т. 55, вып. 6. – С. 727–733.

65. Лелевич, С. В. Особенности нейромедиации в головном мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Вопросы наркологии – 2010. – № 3. – С. 56–66.

66. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при хронической интоксикации алкоголем и морфином в эксперименте / С. В. Лелевич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2011. – № 2. – С. 49–56.

67. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы ствола и мозжечка головного мозга при экспериментальной хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2011. – № 4. – С. 58–61.

68. Лелевич, С. В. Состояние метаболизма глюкозы в печени крыс и некоторые механизмы его регуляции при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Вопросы наркологии. – 2012. – № 2. – С. 47–55.

69. Лелевич, С. В. Центральные и периферические метаболические механизмы хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Наркология. – 2013. – № 7. – С. 50–56.

70. Ременник, А. Г. Прогрессирующая токсемия ацетальдегидом при реактивной форме алкогольного абстинентного синдрома / А. Г. Ременник, Л. М. Непомнящих, В. И. Ременник // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2005. – Т. 139, № 6. – С. 704–706.

71. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients / M. Huang [et al.] // J. Formos. Med. Assoc. – 2009. – Vol. 108, № 7. – P. 560–569.

72. Targeting glutamate uptake to treat alcohol use disorders / P. S. Rao [et al.] // Front Neurosci. – 2015. – Vol. 9. – P. 144.

73. Федоров, А. В. Алкогольный абстинентный синдром: методы коррекции метаболических нарушений на ранних и поздних этапах развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.45 / А. В. Федоров. – Новосибирск, 2005. – 24 с.

74. Nutt, D. Neuropharmacological and clinical aspects of alcohol withdrawal / D. Nutt, P. Lue // *Ann. Med.* – 1990. – Vol. 22, № 4. – P. 274–281.

75. Анохина, И. П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами / И. П. Анохина // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 59–65.

76. Дорошенко, Е. М. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Е. М. Дорошенко, Ю. Е. Разводовский // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2007. – Т. 70, № 5. – С. 38–43.

77. Забродина, Е. С. Клинико-биохимические соотношения при алкогольном абстинентном синдроме, острых алкогольных психозах и на этапе формирования терапевтической ремиссии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.45 / Е. С. Забродина. – М, 2007. – 26 с.

78. Иммуноклеточный статус и выраженность эндотоксинемии у больных алкоголизмом с различной степенью алкогольного поражения печени / Л. Ф. Панченко [и др.] // *Наркология.* – 2008. – № 10. – С. 42–48.

79. Гамалея, Н. Б. Иммунотерапия при наркологических заболеваниях (часть I) / Н. Б. Гамалея // *Вопросы наркологии.* – 2011. – № 3. – С. 79–103.

80. Ульянова, Л. И. Функциональная характеристика клеток иммунной системы при алкогольном абстинентном синдроме средней степени тяжести в ранней постинтоксикационной фазе / Л. И. Ульянова, Н. Б. Гамалея, М. А. Ульянова // *Вопросы наркологии.* – 2010. – № 4. – С. 44–55.

81. Leevi, C. Immunology of alcoholic liver disease / C. Leevi, H. Elbeshbeshy // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 55–56.

82. Панегин, Б. В. Современные представления о физиологии фагоцитарного процесса / Б. В. Панегин // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* – 2000. – № 8. – С. 55–63.

83. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М: Медицина, 2010. – 748 с.

84. Goldstein, D. B. Alcohol dependence produced in mice by inhalation of ethanol: grading the withdrawal reaction / D.B. Goldstein, N. Pal // Science. – 1971. – Vol. 172, N 3980. – P. 288–290.

85. Halter, S. M. Withdrawal Symptoms in a Long-Term Model of Voluntary Alcohol Drinking in Wistar Rats / S. M. Halter [et al.] // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2000. – Vol. 66, N 1. – P. 143–151.

86. Кашкин, В. А. Модель алкогольной нейропатии у крыс / В. А. Кашкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 12. – С. 29–33.

87. Dahchour, A. Taurine blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate of ethanol-dependent rats / A. Dahchour, P. Witte // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2000. – Vol. 65, N 2. – P. 345–350.

88. Majchrowicz, E. Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats / E. Majchrowicz // Psychopharmacologia. – 1975. – Vol. 43, N 3. – P. 245–254.

89. Spanagel, R. Acamprosate and alcohol: II. Effects on alcohol withdrawal in the rat / R. Spanagel [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 305, N 1-3. – P. 45–50.

90. Пошивалов, В. П. / В. П. Пошивалов, Э. Э. Звартау // Фармакоэталогия : сб. статей. – СПб, 1997.

91. Rassnick, S. Responding to acoustic startle during chronic ethanol intoxication and withdrawal / S. Rassnick [et al.] // Psychopharmacology. – 1992. – Vol. 106, N 3. – P. 351–358.

92. Лелевич, С. В. Нарушения метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Вопросы наркологии – 2008. – № 5. – С. 87–92.

93. Лелевич, С. В. Метаболизм глюкозы в печени крыс при алкогольном абстинентном синдроме / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии – 2008. – № 4. – С. 101–107.

94. Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс в динамике алкогольного постинтоксикационного синдрома / С. В. Лелевич,

Е. М. Дорошенко // Экспер. и клин. фармакол. – 2011. – № 2. – С. 29–33.

95. Лелевич, С. В. Характеристика нейромедиаторных систем головного мозга крыс при экспериментальной алкогольной и морфиновой абстиненции / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии – 2011. – № 1. – С. 61–71.

96. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы коры больших полушарий и мозжечка головного мозга при алкогольном и морфиновом постинтоксикационном синдроме / С. В. Лелевич // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. – № 3. – С. 26–30.

97. Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем головного мозга и метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре крыс при алкогольной абстиненции / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Вопросы наркологии. – 2013. – № 4. – С. 19–28.

98. Лелевич, С. В. Катехоламиновая система головного мозга при алкогольном постинтоксикационном синдроме / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызилов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 214–216.

99. Лелевич, С. В. Сравнительная оценка некоторых периферических механизмов формирования алкогольной и морфиновой абстиненции / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызилов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2012. – С. 229–232.

100. Лелевич, С. В. Обмен катехоламинов в коре больших полушарий головного мозга крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома / С. В. Лелевич, В. В. Бородинская // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Протасевича И. П., Гродно, 15–16 апреля 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 60–61.

101. Лелевич, С. В. Состояние гликолиза в печени крыс при алкогольном и морфиновом абстинентном синдроме / С. В. Лелевич // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Маслакова Д. А., Гродно, 19–20 апреля 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 243.

102. Лелевич, В. В. Особенности углеводно-энергетического обмена в тканях крыс с различной алкогольной мотивацией / В. В. Лелевич // Сборник статей II межд. науч.-практ. конф. «Актуальные медико-биологические проблемы алкогольной и других химических зависимостей». – Минск, 2021. – С 57–67.

103. Анохина, И. П. Алкоголизм и эпигенетика / И. П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2008, № 3. – С. 23–32.

104. Иванец, Н. Н. Наркология: национальное руководство / Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

105. Лелевич, В. В. Реалистический подход к экспериментальному изучению алкоголизма / В. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины: сб. мат. конф., Гродно: ГрГМУ, 2020. – С. 425–428.

106. Лелевич, С. В. Методология экспериментального изучения токсического действия алкоголя и морфина / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Вопросы наркологии. – 2018. - № 3. – С. 188-206.

107. Панченко, Л. Ф. Аллостерические процессы при наркологической патологии / Л. Ф. Панченко, А. М. Балашов // Наркология. – 2003. – № 8. – С. 14–23.

108. Островский, Ю. М. Этанол и обмен веществ / Ю. М. Островский (ред.) – Минск: Наука и техника, 1982. – 200 с.

109. Лелевич, В. В. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты) / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А.Г. Виницкая. – Гродно: ГрГМУ, 2019. – 244 с.

110. Скворцов, Ю. И. Патогенез алкогольной висцеропатии / Ю. И. Скворцов, Л. Ф. Панченко // Вопросы наркологии. – 1997. – № 3. – С. 85–94.

111. Курч, М. Н. Особенности регуляции углеводного обмена у пренатально алкоголизированного потомства / М. Н. Курч, В. Е. Высокогорский // Наркология. – 2012. – № 12. – С. 47–52.

112. Шабанов, П. Д. Наркология: руководство для врачей / П. Д. Шабанов // М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.

113. Yoas, J. Endocrine factors contributing to the ethanol preferences of rodents / J. Yoas, R. Pelhan, A. Lippa // Pharmacol. Biochem. and Behav. – 1979. – Vol. 10, N 4. – P. 557–560

114. Connelly D / Jusulin administration and ethanol preference in LAYY and diabetogenic C57BL strains of mice / D. Connelly D., P. Tabernes // Brit. J. Pharmacol. – 1983. – Vol. 80, N 4 – P. 660.

115. Копытов, А. В. Клинико-генетические аспекты раннего алкоголизма у мужчин / А. В. Копытов // Минск: изд. Центр. БГУ, 2012. – 479 с.

116. Сидоров, П. И. Соматогенез алкоголизма / П. И. Сидоров, Н. С. Имеков, А. Г. Соловьев – М.: МЕД пресс – информ, 2003. – 224 с.

117. Энтин, Г. М. Лечение алкоголизма / Г. М. Энтин. – М.: Медицина, 1990. – 416 с.

118. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский – М.: РИА «Новая волна» : 2008 – 1206 с.

119. Кораблев, М. В. Молекулярные основы механизма противоалкогольного действия тетурама / М. В. Кораблев, Н. М. Курбат, М. А. Евец // Ж. невропатол. и психиатрии – 1981. № 2. – С. 128–134.

120. Peachey J / The role of drugs in the treatment of alcoliolism / J Peachey? C. Naranyo // Med. Progr/ – 1985. – Vol. 12, N 5. – P. 47–49.

121. Yignas C. Chimiotherapie specifique de alcoholism: les antabuses / C. Yignac, Ph.Parguet // Lary med. – 1986. – Vol. 6, N 5. – P. 232–237.

122. Кузнецов О. Н. Фуразолидон – активное сенсibiliзи-рующее к алкоголю средство / О. Н. Кузнецов, Г. М. Энтин, О. М. Калина // Сов. медицина – 1979. – № 5. – С. 104–108.

123. Морозов, Г. В. О новом подходе к лечению больных хроническим алкоголизмом / Г. В. Морозов, И. П. Анохина, Н. Н. Иванец // Сов. медицина – 1980. – № 1. – С. 45–49.

124. Перегуд Д. И. Дисбаланс нейротрофического фактора мозга как фактор патогенеза алкогольной зависимости / Д. И. Перегуд, Л. Ф. Панченко, Н. В. Гуляева // Вопросы наркологии – 2016 – № 9–10 – С. 29–41.

125. Лелевич В. В. Метаболические механизмы алкогольной абстиненции / В. В. Лелевич, А. Г. Веницкая, С. В. Лелевич // Наркология – 2017 – № 11 – С. 92–106.

126. Иванец, Н. Н. Опыт применения лития оксibuтирата для лечения больных хроническим алкоголизмом / Н. Н. Иванец,

В. Б. Альтшулер // Новые данные по фармакол. и клин. применению солей лития. – М., 1984 – С. 41–43.

127. Беленький, М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький // Л.: Наука, 1963. – 152 с.

128. Гулямов М. Г. Клиника, некоторые вопросы патогенеза и профилактики осложнений тетурамотерапии больных алкоголизмом / М. Г. Гулямов, А. В. Погосов // Ж. невропатол. и психиатрии. – 1987. – № 2. – С. 254–260.

129. Чернобровкина Т. В. Феменология наркологического гомеостаза : от энзимодиагностики к энзимотерапии / Т. В. Чернобровкина // Наркология. – 2004. – № 3. – С. 59–68.

130. Буров, Ю. В. Фармакологические вещества для лечения алкоголизма / Ю. В. Буров // Фармакология эксперим. алкоголизма. – М. : 1982. – С. 7–27.

131. Лелевич В. В. Влияние лития карбоната на гликолиз в различных отделах мозга при острой алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич // Фармакол. и токсикол. 1987. – № 6. – С. 85–87.

132. Пентюк, А. А. Механизм действия лития оксибутирата на обмен веществ / А. А. Пентюк, А. К. Откаленки, В. И. Гуцол // Новые данные по фармакологии и клиническому применению солей лития. – М., 1984. – С. 92–97.

133. Пятницкая, И. Н. Современное лечение алкоголизма / И. Н. Пятницкая // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Токсикология. – М., 1979. – Т. 11. – С. 90–129.

134. Зиматкин, С. М. Окисление алкоголя в мозге / С. М. Зиматкин - Гродно: ГрГМУ, 2006. – 200 с.

135. Зиматкин, С. М. Альдегиддегидрогеназная система мозга: связь с устойчивостью и влечением к алкоголю: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.45 / С. М. Зиматкин; Центр наркологии РФ. – М., 1990. – 36 с.

136. Kiccanmaa A. Neurobiological processes in alcohol addiction / A. Kiccanmaa // Alcoholism: clinical and experimental research. – 2001 – Vol. 25, № 5. – P. 144–151.

137. Кораблев, М. В. Фармакокинетика и противоалкогольная активность метронидазола / М. В. Кораблев, Н. М. Курбат, / В. В. Лелевич //Ред. журн. Фармакол. и токсикол. – М., 1987. – 6 с. – Деп. в ВИНТИ 17.07.87., № 5162—1387.

138. Bar J. Studies on the fast reacting thiol groups in phosphofructokinase from bakers yeast / J. Bar, Y. Hubner, Y. Koperschlanger // Biomed. biochim. acta. – 1988. – № 8. – P. 731–736.

139. Селевич М.И. Влияние цианамида на содержание и метаболизм липидов головного мозга крыс / М. И. Селевич, Ю. А. Тарасов, Ю. М. Островский // Доклады АН БССР. – 1989. – № 12. – С. 1131–1134.

140. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский – Мн: Наука и техника, 1995. – 280 с.

141. Любимов, Б. И. Сравнительное изучение действия лития хлорида и лития оксибутирата на углеводный обмен у кроликов и крыс / Б. И. Любимов, А. А. Пентюк, Н. Н. Самойлов // Фармакол. и токсикол. – 1981. – № 5. – С. 531–534.

142. Крулик Р. Литий и метаболизм нуклеотидов в мозговой ткани / Р. Крулик, И. Фарска // Ж-л невропат. и психиатрии. – 1977. – № 8. – С. 1186–1188.

143. Лаврецкая Э. Ф. О некоторых механизмах действия психотропных препаратов на транспортные АТфазы / Э. Ф. Лаврецкая, Л. Т. Татьянаенко, Ю. Ш. Мосиповский // Фармакол. и токсикол. – 1980. – № 3. – С. 292–295.

144. Борисов М. М. Роль катехоламинергической системы мозга в пристрастии к этанолу / М. М. Борисов // Ж. невропатол. и психиатрии. – 1985. – № 8. – С. 1244–1249.

145. Chan, H. Yreizezstein, W. Strauss // Pharmacol. Biochem. and Behav. – 1982. – 1982. – V.17, № 1. – P. 141–145.

146. Саратиков А. С. Взаимодействие психотропных препаратов и этанола / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Н. Г. Скакун // Фармакол. и токсикол. – 1985. – № 3. – С. 123–126.

147. Любимов Б. И. Экспериментальное обоснование применения лития оксибутирата для фармакопрофилактики рецидивов алкоголизма / Б. И. Любимов, А. Н. Яворский // Фармакол. и токсикол. – 1987. – № 3. – С. 71–74.

148. Дорогуш А. Г. Анализ механизмов действия дофаминергических средств на некоторые ферменты энергетического обмена в мозге и его отдельных структурах

/ А. Г. Дорогуш // Регуляция нейромедиаторных механизмов деятельности мозга – Минск: Беларусь, 1982. – С. 97–104.

149. Лелевич, В. В. Нейрохимия / В. В. Лелевич // Гродно: ГрГМУ, - 2021. – 260 с.

150. Lukrec A. Yubibition of serum lactat dehyobragenase activity by disulfiram and diethylolithiocarbamat / A.Lukrec, M. Phillips, R. Howard // Biochem. Pharmacol. – 1989. – V.38. – P. 3132–3133.

151. Бароненко В.А. Пентозофосфатный путь обмена углеводов и его регуляция / В.А. Бароненко // Свердловск: Урал. ун-т., 1988. – 179 с.

152. Северин, Е. С. Биохимия / Е. С. Северин // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 768 с.

153. Лелевич, В. В. Биохимия / под. ред. В. В. Лелевича // Гродно: ГрГМУ, 2022. – 412 с.

154. Сучков С. Н. Исследование зависимости между содержанием циклических нуклеотидов в плазме крови и клиническим течением хронического алкоголизма / С. Н. Сучков, М. П. Маркова, Л. М. Савченко // Фармакол. и токсикол. – 1986. – № 4. – С. 92-95.

155. Сытинский, И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему / И. А. Сытинский // М.: Медицина, 1980. – 191 с.

156. Балаклеевский А. И. Содержание энкефалинов и циклических нуклеотидов в структурах мозга крыс в различные стадии формирования и развития алкогольной зависимости / А. И. Балаклеевский, И. В. Маслова, С. В. Петренко // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 1988. – № 3. – С. 291–294.

157. Панин Л. Е. Особенности регуляции ключевых ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути в тканях с различной функциональной специализацией / Л. Е. Панин, Т. А. Третьякова, Г. С. Русских // Вопросы мед. химии. – 1982. - № 2. – С. 26–30.

158. Courtney, K. E. The effect of alcohol priming on neural markers of alcohol cue-reactivity / K. E. Courtney, D. G. Ghahremani, L. A. Ray // Am. J. Drug Alcohol Abuse. – 2015. – Vol. 30. – P. 1–9.

159. Мискевич, Д. А. Прерывистая алкогольная интоксикация и печень: свободнорадикальный гомеостаз, оксид азота, адаптационные механизмы / Д. А. Мискевич [и др.] // Биомед. химия. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 489–495.

160. Артемова, О. В. Свободные аминокислоты печени крыс в условиях прерывистой алкогольной интоксикации / О. В. Артемова, В. В. Лелевич // Журн. Гродн. гос. мед. у-та. – 2007. – № 3. – С. 25–28.

161. Airaksinen, M. Mechanism of alcohol withdrawal syndrome / M. Airaksinen // Med. Biol. – 1987. – Vol. 65, N 2–3. – P. 105–112.

162. Garriga, J. Metabolic effects of ethanol on primary cell cultures of rat skeletal muscle / J. Garriga [et al.] // Alcohol. – 2005. – Vol. 35, № 1. – P. 75–82.

163. Trounce, I. Biochemical and morphological studies of skeletal muscle in experimental chronic alcoholic myopathy / I. Trounce, E. Byrne, X. Denet / Acta Neur. Scand. – 1990. – Vol. 82, N 6. – P. 386–391.

164. Faingold, C. L. The Majchrowicz binge alcohol protocol: an intubation technique to study alcohol dependence in rats / C. L. Faingold // Curr. Protoc. Neurosci. – 2008. – Ch. 9, Unit 9.28.

165. Yu, H. C. Effects of chronic ethanol consumption on levels of adipokines in visceral adipose tissues and sera of rats / H. C. Yu [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. – 2010. – Vol. 31. – P. 461–469.

166. Способ моделирования прерывистой алкогольной интоксикации у крысы в эксперименте : пат. 14289 Респ. Беларусь : МПК G09B23/00 (2009) / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич ; дата публ.: 30.04.2011.

167. Лелевич, С. В. Коррекция метаболических нарушений у крыс при прерывистой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Экспер. и клин. фармакол. – 2013. – № 7. – С. 31–37.

168. Лелевич, В. В. Прерывистая алкогольная интоксикация – новая модель экспериментального алкоголизма / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Лаб. диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 90–97.

Научное издание

Лелевич Сергей Владимирович
Лелевич Владимир Валерьянович

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка С. В. Петрушиной
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 18.04.2024

Формат 60х84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Таймс. Ризография.

Усл. печ. л. 9,53. Уч.-изд. л. 7,59. Тираж 30 экз. Заказ 2.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.