

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

А. В. ЛЕЛЕВИЧ

С. В. ЛЕЛЕВИЧ

**НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА  
ПРИ ВВЕДЕНИИ ЭТАНОЛА В ОРГАНИЗМ**

*Монография*

ГрГМУ  
Гродно  
2017

УДК 616-008.9:616.89-008.441.13

ББК 56.145.11,4

Л33

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ (протокол № 9 от 9 июня 2017 г.)

Авторы: ст. препод. каф. патологической физиологии им. Д. А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет» А. В. Лелевич;  
проф. каф. клинической лабораторной диагностики и иммунологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», д-р мед. наук С. В. Лелевич.

Рецензенты: проф. каф. биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
д-р мед. наук В. М. Шейбак;  
зав. каф. биологической химии УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
д-р мед. наук, проф. А. И. Грицук.

**Лелевич, А. В.**

Л33      Нарушения метаболизма при введении этанола в организм :  
монография / А. В. Лелевич, С. В. Лелевич – Гродно : ГрГМУ,  
2017. – 132 с.

ISBN 978-985-558-882-6.

В монографии изложены вопросы комплексного экспериментального изучения аспектов патогенеза алкогольной интоксикации. Приводится информация о функциональном состоянии основных нейромедиаторных систем головного мозга, прооксидантно-антиоксидантном статусе, кислородтранспортной функции крови при разных вариантах интоксикации этанолом.

Монография предназначена для научных сотрудников, врачей-наркологов, студентов, всех, кто работает в области биохимии и наркологии.

Рисунков – 27. Таблиц – 16. Библиография – 367 источников.

УДК 616-008.9:616.89-008.441.13

ББК 56.145.11,4

ISBN 978-985-558-882-6

© Лелевич А. В., Лелевич С. В., 2017

© ГрГМУ, 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ<br/>ЭТАНОЛА НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ .....</b>  | <b>10</b> |
| Влияние этанола на головной мозг .....   | 13        |
| Влияние этанола на энергетический обмен в головном мозге   | 20        |
| Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при<br>алкогольной интоксикации .....  | 23        |
| Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-<br>антиоксидантный статус при алкогольной интоксикации .....                                       | 29        |
| <b>ГЛАВА 2. ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ ГОМОГЕНАТОВ<br/>ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ<br/>АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ .....</b>                               | <b>37</b> |
| <b>ГЛАВА 3. КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ<br/>КРОВИ У КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ<br/>И У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ ...</b>           | <b>51</b> |
| Состояние кислородтранспортной функции крови крыс<br>при острой алкогольной интоксикации .....   | 51        |
| Параметры кислородтранспортной функции крови крыс<br>при хронической алкогольной интоксикации.....   | 54        |
| Состояние кислородтранспортной функции крови<br>пациентов с синдромом отмены алкоголя при инкубации<br>крови <i>in vitro</i> с раствором этанола ..... | 57        |
| <b>ГЛАВА 4. ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ<br/>СТАТУС ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ<br/>ИНТОКСИКАЦИИ .....</b>                                       | <b>62</b> |
| Прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов<br>крыс при острой алкогольной интоксикации.....  | 62        |
| Прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов<br>крыс при хронической алкогольной интоксикации .....  | 63        |
| <b>ГЛАВА 5. НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ<br/>АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ .....</b>  | <b>67</b> |
| Состояние нейромедиаторных систем головного<br>мозга крыс при острой алкогольной интоксикации .....  | 67        |

|   |    |
|---|----|
| Влияние хронической алкогольной интоксикации на<br>нейромедиацию в головном мозге .....               | 71 |
| Нейромедиаторные системы головного мозга крыс<br>в динамике алкогольного абстинентного синдрома ..... | 77 |

**ГЛАВА 6. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ  
ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ..... 85**

|  |    |
|--|----|
| Нейромедиаторные нарушения в головном мозге и их<br>коррекция при прерывистой алкогольной интоксикации ..... | 89 |
| Коррекция метаболических нарушений в периферических<br>тканях при прерывистой алкогольной интоксикации.....  | 93 |

Репозиторий ГРГМУ

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|                  |   |
|------------------|---|
| ААС              | – алкогольный абстинентный синдром                |
| АВЕ              | – реальный дефицит или избыток буферных оснований |
| АДФ              | – аденозиндифосфорная кислота                     |
| АМФ              | – аденозинмонофосфорная кислота                   |
| АОС              | – антиоксидантная система                         |
| АФК              | – активные формы кислорода                        |
| ГАМК             | – гамма-аминомасляная кислота                     |
| ГВК              | – гомованилиновая кислота                         |
| ГП               | – глутатионпероксидаза                            |
| ДА               | – дофамин   |
| КДО              | – кривая диссоциации оксигемоглобина              |
| КОС              | – кислотнo-основное состояние                     |
| КТФК             | – кислородтранспортная функция крови              |
| НА               | – норадреналин                                    |
| НАД              | – никотинамидадениндинуклеотид окисленный         |
| НАД-Н*           | – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный    |
| ОАИ              | – острая алкогольная интоксикация                 |
| ОИУК             | – оксииндолуксусная кислота                       |
| ПАИ              | – прерывистая алкогольная интоксикация            |
| ПАС              | – прооксидантно-антиоксидантный статус            |
| ПОЛ              | – перекисное окисление липидов                    |
| СГК              | – сродство гемоглобина к кислороду                |
| СДГ              | – сукцинатдегидрогеназа                           |
| СПК              | – скорость потребления кислорода                  |
| ЦНС              | – центральная нервная система                     |
| ХАИ              | – хроническая алкогольная интоксикация            |
| ЭЭГ              | – электроэнцефалография                           |
| ЯПА-ДГ           | – дегидрогеназа янтарного полуальдегида           |
| GSH              | – восстановленный глутатион                       |
| $\text{HCO}_3^-$ | – концентрация гидрокарбоната                     |
| SBC              | – стандартный бикарбонат плазмы                   |
| SBE              | – стандартный дефицит буферных оснований          |
| PBS              | – фосфатно-солевой буфер                          |
| $p\text{CO}$     | – парциальное давление угарного газа              |
| $p\text{CO}_2$   | – парциальное давление углекислого газа           |
| $p\text{O}_2$    | – парциальное давление кислорода                  |

ТСО<sub>2</sub> – концентрация общей углекислоты  
2,3 ДФГ – 2,3 дифосфолицерат  
МРД – малонатрезистентное дыхание  
АРД – амиталрезистентное дыхание  
2,4-ДНФ – 2,4-динитрофенол

Репозиторий ГРГМУ

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время проблема алкоголизма приобретает все большую актуальность в связи с эпидемиологической и социальной опасностью данной патологии [1–4]. Это создает реальную угрозу психическому и соматическому здоровью молодой и репродуктивной части населения, что в конечном итоге деструктивно влияет на генофонд нации [5–9]. Отсутствие точных научных данных о патогенезе заболевания, методов ранней диагностики и профилактики, а также трудности лечения определяют необходимость дальнейшего целенаправленного и детального его изучения.

По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь в конце 2016 г. на диспансерном учете в стране состояли порядка 160 тыс. человек с алкогольной зависимостью, около 85 тысяч – на профилактическом учете.

Представления о патогенезе алкоголизма претерпели в последнее время определенную эволюцию в связи с достижениями в области наркологии, биохимии, нейрохимии и молекулярной биологии [10–21]. Важным в практическом отношении является изучение токсического действия этанола на отдельные органы и ткани, анализ разнообразных метаболических отклонений, патогномоничных для данного психоактивного вещества (ПАВ), а также поиск эффективных способов их предупреждения и коррекции.

В последнее время большое внимание уделяется фундаментальным исследованиям алкоголизма. При абсолютной этиологической ясности проблемы патогенетическая суть данной патологии до сих пор остается неразрешимым, дискуссионным вопросом. В то же время хорошо известно, что только знание патогенеза заболевания может обеспечивать разработку эффективных методов лечения и профилактики.

Среди структур, особо чувствительных к токсическому действию этанола, ЦНС занимает одно из первых мест [22–24]. Спектр влияния этанола на данную систему достаточно широк. В малых дозах алкоголь проявляет депрессантное действие, локализующееся в мезэнцефальной ретикулярной формации и ведущее к стимуляции части коры мозга, нарушению процессов взаимодействия возбуждения и торможения, что проявляется

отклонениями в эмоциональной сфере и поведении. При потреблении больших доз этанола развивается более распространенное угнетение значительного числа разных структур ЦНС, ведущее к дезорганизации и нарушениям высокоинтегрированных процессов, в том числе связанных с поддержанием гомеостаза и координации [25, 26].

Без сомнения, одно из важнейших мест в формировании признаков алкогольной интоксикации занимают изменения функционирования нейромедиаторов головного мозга под влиянием этанола [27–33]. Психические расстройства, развивающиеся при введении алкоголя и его отмене, являются следствием изменения функционального состояния нейромедиаторных систем. Причем этанол меняет не только синтез, высвобождение и метаболизм отдельных нейромедиаторов, но и процесс их рецепции [34, 35].

Среди многочисленных висцеральных поражений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводится ведущее место [36–38]. Данный орган несет основную нагрузку в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм. Длительное введение алкоголя максимально загружает пути его метаболизма, превращая печень в основной «орган-мишень». Функциональное состояние данного органа играет важную роль в патогенезе алкогольной болезни. Выявлено, что у пациентов с патологией печени имеются клинические особенности алкоголизма, заключающиеся в более высокой наследственной отягощенности заболевания, раннем начале и большей скорости формирования основных клинических симптомов [39]. Помимо того что печень является главной мишенью для алкоголя, это еще и основной орган, ответственный за гомеостаз и энергетический обмен в организме [40–43]. Установление нарушений данного обмена при действии этанола позволит приблизиться к пониманию событий на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Другой важный аспект влияния этанола на организм – поражения скелетной мускулатуры, которые отмечаются в 40-60% случаев при алкогольной интоксикации [44, 45]. При этом может теряться до 20% массы мышечной ткани, причиной потери которой является нарушение синтеза мышечных белков. Данный процесс сопровождается развитием острой алкогольной



миопатии (алкогольного рабдомиолиза). Клинически это проявляется болезненной отечностью мышечной ткани, миоглобинурией, ростом активности сывороточной креатинкиназы, некрозом и острой почечной недостаточностью [45]. Чаще всего поражаются мышцы ног, однако возможны и более распространенные поражения. В частности, патологический процесс может затрагивать диафрагму, мышцы глотки, грудную мускулатуру.

Учитывая, что изменение транспорта кислорода и его утилизации может привести к развитию кислородного голодания тканей, возможны отклонения в прооксидантно-антиоксидантном балансе как одном из дополнительных факторов, вызывающих нарушения при действии алкоголя. Предполагается, что в патогенезе морфологических и функциональных изменений нервной ткани большое значение имеет активация свободно-радикального окисления, что указывает на важность исследований в данном направлении. В связи с тем, что при действии алкоголя возможно нарушение энергопроизводящих процессов в головном мозге, необходимо изучение механизмов, как обеспечивающих транспорт кислорода кровью в ткани, так и механизмы его утилизации.

Таким образом, комплексное исследование состояния тканевого дыхания, связанных с ним кислородтранспортной функции крови и состояния прооксидантно-антиоксидантного статуса актуально и даст возможность получить цельное представление о кислородном обеспечении при разных состояниях, связанных с употреблением этанола.

## ГЛАВА 1

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ЭТАНОЛА НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Алкоголь, в отличие от других наркотических веществ, не является чужеродным для организма. Он может синтезироваться в обратных альдегиддегидрогеназной и алкогольдегидрогеназной реакциях, а также микрофлорой кишечника [Майский А. И. и др., 1982]. Окисляясь в организме, этанол дает энергию и пластический материал. Однако в больших дозах и при длительном поступлении в организм алкоголь способствует накоплению токсических продуктов, существенно изменяет обмен веществ в клетках всего организма.

Необходимо отметить, что метаболические эффекты хронического поступления этанола в организм часто отличаются от острого введения, что, вероятно, связано с приспособительными перестройками организма. При окислении этанола образуются ацетат и НАД-Н, которые являются источниками образования энергии в митохондриях [Кондрашенко В. Т., 1983; Шабанов П. Д., 1998]. Ацетат – естественный метаболит в обмене белков, жиров и углеводов. Избыток НАД-Н может приводить к диспропорции окислительно-восстановительных процессов [Майский А. И. и др., 1982]. При исследовании митохондриального окисления в печени крыс установлено, что при однократном введении больших доз этанола цитохромоксидазная и сукцинатдегидрогеназная активность снижается [Елецкий Ю. К., 1968].

В низких концентрациях этанол не оказывает существенного влияния на окислительные процессы в изолированных митохондриях интактных животных, а в высоких концентрациях (около 200 мМ) проявляется его ингибирующее действие [Wand H., 1966]. Ацетальдегид в концентрации 5 мМ также ингибирует митохондриальное дыхание при окислении НАД-зависимых субстратов [Cederbaum A. I., 1975; Yeh J. Z. 1973]. Исследование окислительного фосфорилирования при алкоголизации крыс в течение одного месяца также выявило снижение его эффективности при окислении НАД-зависимых субстратов [Cederbaum A. I., 1974].

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) у крыс ведет к снижению синтеза митохондриальных белков в печени [Bernstein J. D., 1978]. При длительном введении алкоголя на препаратах субмитохондриальных частиц, исключающих нахождение в препаратах этанола или ацетальдегида, было выявлено снижение скорости дыхания, особенно при окислении НАД-зависимых субстратов, уменьшение активности окислительного фосфорилирования, уменьшение содержания цитохромов [194]. Предполагают, что нарушение митохондриального дыхания связано с действием ацетальдегида, а не этанола [Елецкий Ю. К., 1972; Cederbaum A. I., 1974].

В миокарде крыс обнаружено снижение активности НАД-зависимых дегидрогеназ, увеличение активности лактатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы при острой алкогольной интоксикации (ОАИ), а также увеличение уровня пирувата,  $\alpha$ -кетоглутарата и сукцината, снижение содержания оксалоацетата. При ХАИ (крысам *per os* ежедневно вводили 30% раствор этанола в дозе 3 г/кг массы тела в течение 2-х месяцев) наблюдалось снижение активности НАД-зависимых дегидрогеназ, повышение активности лактатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы [Шишов В. И. и др., 1977]. При этом значительно увеличивалось содержание пирувата, снижалось содержание  $\alpha$ -кетоглутарата, оксалоацетата и сукцината. Через 6 дней после прекращения введения этанола животным наблюдалось повышение активности глутаматдегидрогеназы и значительное снижение активности цитохром-с-оксидазы. Авторы делают вывод о том, что при ОАИ в миокарде наблюдаются явления острой преходящей гипоксии.

При острой алкогольной интоксикации в миокарде активируются пути утилизации образуемого алкогольдегидрогеназой НАД-Н и уксусного альдегида в ущерб окислению ряда естественных метаболитов. Прекращение введения алкоголя вызывает срыв энергетических окислительно-восстановительных процессов, что приводит к изменению активности окислительно-восстановительных ферментов и нарушению деятельности митохондрий в целом [Шишов В. И. и др., 1977].

Известно, что хроническое употребление этилового спирта может вызывать точечные мутации в митохондриальном геноме,

в котором кодируется информация о белках-субъединицах ферментов тканевого дыхания. Это приводит к развитию алкогольной кардиомиопатии [Teradaki M. et al., 2001], в связи с чем синдром зависимости от алкоголя относят к вторичным митохондриальным болезням [Загоскин П. П.; 2002].

При острой алкогольной интоксикации снижается использование кислорода для окисления целого ряда субстратов в митохондриях. При этом наличие «избыточного» кислорода в организме становится причиной повышенного образования и накопления в тканях продуктов неполного восстановления  $O_2$ , обладающих высокой реакционной способностью, как биологические окислители [Мискевич Д. А. и др., 2006].

Известно, что в митохондриях обнаружен эндогенный ацетальдегид. В зависимости от исходного состояния он может либо тормозить, либо стимулировать поглощение кислорода митохондриями. Эндогенный ацетальдегид является важным регулятором эндогенных окислительно-восстановительных процессов, при уменьшении его концентрации наблюдается снижение образования АТФ, использования кислорода при нормальном его поступлении [Комисарова И. А., 1994].

При поступлении в организм этанола увеличивается продукция ацетальдегида, поэтому в малых концентрациях алкоголь способен стимулировать окислительно-восстановительные и биоэнергетические процессы в митохондриях. При значительном возрастании концентрации ацетальдегида проявляются его угнетающие эффекты, особенно на НАДН-дегидрогеназы, что ведет к накоплению НАД-Н, НАД-зависимых субстратов, а также активации сукцинат-дегидрогеназного пути.

Хроническое поступление алкоголя характеризуется снижением уровня эндогенного этанола, активацией альдегиддегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы. Это указывает на формирование периода толерантности. Прекращение употребления этанола при хроническом алкоголизме может привести к состоянию резкого падения содержания ацетальдегида, что зачастую сопровождается снижением активности окислительно-восстановительных реакций. Подобные нарушения метаболизма в митохондриях лежат в основе проявления клинических

признаков алкогольного абстинентного синдрома (ААС). Увеличение активности альдегиддегидрогеназы и снижение содержания эндогенного ацетальдегида является одним из видов адаптации клетки к хроническому поступлению алкоголя. По этой причине алкоголизм можно отнести к типичным болезням адаптации [Комисарова И. А., 1988].

Установлено, что адаптация к периодическому кислородному голоданию влияет на потребление этанола и синдром отмены у животных при хронической алкогольной интоксикации. Адаптация к периодической гипоксии на фоне ХАИ не только останавливает рост потребления алкоголя крысами, предпочитающими этанол, но и снижает его. Продлевается также фаза формирования выраженного влечения к алкоголю и устраняется увеличение потребления этанола после вынужденного перерыва в его приеме. Механизм защитного действия гипоксической тренировки связывается с мобилизацией систем антиоксидантной защиты путем использования метаболитов свободнорадикального перекисного окисления липидов в обменных процессах [Меерсон Ф. З. и др., 1991.; Козак В. А., 2002; Меерсон Ф. З., 1992]. Известно, что гипоксия способна приводить к накоплению избыточного количества свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, которые могут принимать участие в окислительно-восстановительных реакциях, а также изменять активность ряда ферментов и образование энергии [Шевченко Ю. Л., 2000].

### **Влияние этанола на головной мозг**

Нервная ткань – наиболее высокоспециализированная в организме. Метаболические основы ее жизнедеятельности имеют, с одной стороны, общие черты, присущие клеткам любой ткани, с другой, – специфические, определяемые характером функций, выполняемых в организме, и морфологическими особенностями. Интенсивность энергетического метаболизма в нервной ткани значительно выше, чем в других тканях организма [Иванов К. П., 1979]. Характерные особенности энергетического метаболизма головного мозга заключаются в том, что, в сравнении с другими тканями, основным субстратом окисления для него является глюкоза и невозможность замены ее на другие субстраты [Иванов К. П., 1979; Самойлов М. О., 1985]. Это



обусловлено у взрослого организма низкой проницаемостью гематоэнцефалического барьера для свободных жирных кислот, кетоновых тел и аминокислот [Дредбери М., 1983]. Для обеспечения достаточного энергетического уровня нейронов окисление глюкозы должно осуществляться аэробным путем [Самойлов М. О., 1985]. Около 20% глюкозы крови поглощается головным мозгом, для него характерна и высокая интенсивность потребления кислорода. Головным мозгом поглощается 20% кислорода, утилизируемого всем организмом [Шевченко Ю. Л., 2000]. Эти особенности мозга связаны с исключительно высокой скоростью физиологических реакций и быстрой сменой процессов возбуждения и торможения. Известно, что снижение потребления кислорода головным мозгом на 20% может приводить к потере сознания [Иванов К. П., 1979; Самойлов М. О., 1985]. Учитывая то, что запасы кислорода и глюкозы в головном мозге ограничены, а потребность в них высокая, он является особо уязвимым к их недостатку. В условиях недостатка кислорода анаэробный гликолиз усиливается только в 3-4 раза, поэтому он не может полностью обеспечить энергетические потребности головного мозга [Иванов К. П., 1979]. Около 80% кислорода в нейронах головного мозга используется в процессах митохондриального окисления, а 50% образуемой энергии расходуется на поддержание ионных трансмембранных градиентов. При нарушении энергетического обмена в головном мозге нарушается функция АТФаз и нормальное распределение ионов [Иванова Н. А., 1984].

В структурах головного мозга существует неодинаковая чувствительность клеток к кислородному голоданию. По мере перехода от филогенетически более молодых передних отделов мозга к более старым задним интенсивность дыхания снижается. Показано, что наиболее чувствительными к недостатку кислорода являются нейроны коры головного мозга [Conev A., 1995; Klatzo I., 1995; O'Reilly J.P., 1996]. Высокую интенсивность дыхания и активность окислительных ферментов коры больших полушарий связывают с большим количеством клеточных элементов, сравнительно низкой степенью васкуляризации, а также с отсутствием запасов кислорода и АТФ [Самойлов М. О.; 1985]. Установлена высокая чувствительность мозжечка к кислородному голоданию клеток Пуркинье [Klatzo I., 1995].

Следует отметить, что интенсивность дыхания нейронов намного выше, чем таковая у элементов глии. С учетом объема отдельных типов клеток установлено, что около 70% от общего поглощения кислорода приходится на нейроны, и приблизительно 30% – на глиальные клетки [Hertz L., 1975].

Высокая скорость потребления глюкозы и кислорода тканью головного мозга сопряжена с интенсивной нагрузкой макроэргических соединений. Дыхание, сопряженное с функционированием митохондриальной цепи, является главным механизмом выработки АТФ в мозге. Однако АТФ в нервной ткани выполняет не только роль универсального макроэргического соединения. Показано, что он может выступать в роли медиатора в пуринергических синапсах [Wu P. H., 1978]. Учитывая особенности энергетического обмена в ткани головного мозга, его высокую зависимость от обеспеченности кислородом, следует подчеркнуть важную патогенетическую роль нарушения энергопроизводящих процессов при ишемии и гипоксии. Ишемия мозга, вызванная пережатием сосудов на 10 мин., приводит к почти полному расщеплению имеющегося АТФ, значительному накоплению АМФ и остальных пуриновых нуклеотидов [Самойлов М. О., 1985].

Кислородное голодание приводит к нарушению метаболизма аминокислот-нейромедиаторов [Wood J. D., 1968], нарушается синтез катехоламинов и ацетилхолина [Анохина И. П. и др., 1990; Friedman P. A., 1972; Davis J. N. [et. al.], 1979; Gordon K. et al., 1990]. Установлено, что гипоксия ингибирует в коре головного мозга адренергическую передачу путем активации АТФ-чувствительных  $K^+$  каналов [Самойлов М. О., 1985].

В патогенезе морфологических и функциональных изменений нервной ткани большое значение имеет гипоксическая активация свободно-радикального окисления [Шевченко, Ю. Л., 2000]. К ранним признакам гипоксии в нейронах при электронной микроскопии относят увеличение объема митохондрий и набухание саркоплазматической сети [Самойлов М. О., 1985; Merker, G. 1969].

Из желудочно-кишечного тракта этанол проникает в кровяное русло, откуда попадает в мозг. В мозге его концентрация значительно превышает содержание в крови [Шабанов П. Д., 1998]. Этанол быстро проникает через

гематоэнцефалический барьер в мозг, вызывая изменения его функционального состояния, что в определенной степени связано с мембранотропным действием алкоголя. ОАИ у крыс приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера при низких концентрациях этанола и к снижению – при высоких [Neilly J., 1986].

Распределение этанола в головном мозге подчиняется кинетике простой диффузии [Sunahara G. J. et al., 1978]. Авторадиографическое исследование распределения этанола-<sup>14</sup>C в отделах головного мозга обезьяны через 15 мин. после внутривенной инъекции показало, что его значительно больше в сером веществе коры больших полушарий, чем в белом. Высокая степень радиоактивности была обнаружена в зрительной зоне коры головного мозга, гиппокампе, мозжечке, в хвостатом, зубчатых и фасцигеальных ядрах, ядрах моста и латерального коленчатого тела. Предполагают, что в структурах с большим содержанием воды алкоголя накапливается больше [Сытинский И. А., 1980].

Острое введение алкоголя животным приводит к изменению электроэнцефалограммы. В низких концентрациях этанол увеличивает частотный индекс ЭЭГ, при высоких же концентрациях наблюдается депрессия активности у кошек [Hadj-Dimo A. A., 1968]. Одни авторы считают, что алкоголь первично действует на высшие корковые структуры [Sauerland E. K., 1970], другие полагают, что, напротив, этанол действует первоначально на ретикулярную формацию, а затем на кору [Kalant H., 1975]. При хронической алкоголизации обезьян также наблюдались замедления ритмов ЭЭГ, сохраняющиеся и после прекращения алкоголизации [Hogans A. F., 1961]. У пациентов с алкоголизмом выявлена редукция ритмической активности ЭЭГ [Hudolin V., 1967; Serafetinides E. A., 1972; Леднова М. И., 2010].

Этанол, будучи хорошо растворимым в липидной фазе, включается в липофильное ядро мембран клеток, в том числе и нервных [Сторожок С. А. и др. 2001]. Алкоголь способен вызывать деполяризующее действие на нейроны и нервные волокна, оказывает тормозящее действие на синаптическое проведение информации. Алкоголь тормозит АТФ-азную активность, а также активный транспорт катионов через



мембрану нейронов. У пациентов с алкоголизмом в период абстинентного синдрома обнаружено усиление активного транспорта ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  АТФазной активности [Попова Э. Н. и др., 1984].

Даже при однократном введении алкоголя во время беременности у крыс могут появляться признаки эмбриотоксичности [Goodlett C. R., 1989]. Следствием этого является нарушение нормального развития нервной системы у эмбрионов и потомства [Балаклеевский А. А., 1986; Чевари С., 1985]. Имеются доказательства, что в токсическом действии этанола на нервную систему играют определенную роль свободнорадикальные процессы [Crews F. T., 2009]. Так, в мозге у 14-дневных эмбрионов крыс через 1 и 3 часа после однократного введения этанола в дозе 1 г/кг беременным крысам уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, повышался, увеличивалась также активность супероксиддисмутазы [Бурмистров С. О., 1992]. У крыс, которым в течение беременности ежедневно в желудок вводили этанол, установлено дозозависимое влияние внутриутробного воздействия этанола на нейроапоптоз в зрительной коре. При пренатальном воздействии этанола наблюдали также повышенное число случаев микроцефалии, анэнцефалии. В развитии микроэнцефалии и снижении количества нейронов в мозге у развивающихся мышей играет роль дефицит нейрональной синтазы оксида азота [Deficiency of neuronal nitric]. Полагают, что индуцируемая этанолом апоптотическая нейродегенерация в мозге у новорожденных мышей сопровождается повышением уровня содержания триглицеридов, эфиров холестерина, церамида и N-ацилфосфатидилэтаноламина.

В экспериментах с первичной культурой нейробластов среднего мозга эмбрионов мышей установлено, что воздействие этанола ингибирует дифференциацию клеток, снижает экспрессию нейрофиламентного протеина и индуцирует выраженный апоптоз [Xu Yajun, 2007]. Показано, что внутриутробное воздействие алкоголя вызывает у потомства крыс активацию каспазы-3 в гиппокампе [Xu Yajun, 2007]. Однако для пациентов с синдромом зависимости от алкоголя характерна дисрегуляция механизмов клеточной гибели, выражающаяся в ингибировании апоптотических путей. Такое

ингибирование может отражать молекулярную адаптацию, противодействующую нейротоксическому действию алкоголя в клетках.

Первый продукт окисления алкоголя в организме – ацетальдегид – является высокоактивным соединением. В ткани мозга окисляется менее 1% алкоголя, поступающего в организм, но образующиеся при этом метаболиты играют важную роль в действии алкоголя на мозг, поведение, а также в нейрохимических механизмах патогенеза синдрома зависимости от алкоголя [Зиматкин С. М., 2007]. Он легко связывается с карбонильными и сульфгидрильными группами белков, вызывая их конформационные изменения и нарушения активности многих ферментов, белков-переносчиков и рецепторов. Конкурируя за фермент альдегиддегидрогеназу с биогенными альдегидами, он нарушает метаболизм биогенных аминов. При конденсации последних с ацетальдегидом образуются вещества с морфиноподобным действием, действующие как ложные нейротрансмиттеры [Зиматкин С. М., 2007]. Установлена большая степень проникновения ацетальдегида в мозг по сравнению с этанолом.

Pratt P. T. с соавторами (2004) считают, что повреждающим фактором при употреблении алкоголя является ацетальдегид, который вызывает 3 группы сдвигов. Во-первых, опосредованное действие ацетальдегида через поражение печени. При этом изменяется обмен белков, часть из которых могут приобретать свойства антигенов и вызывать иммунологические реакции. Могут образовываться также свободные радикалы в процессе метаболизма самого ацетальдегида. Во-вторых, присутствующий ацетальдегид в крови является повреждающим фактором, способствующим внепеченочной свободнорадикальной токсичности и изменению активности ферментов. Установлено действие ацетальдегида на микротрубочки нервных клеток и их отростков. В-третьих, непосредственное влияние свободных радикалов на ткань мозга, которое может выражаться в его отеке, гибели нейронов, повреждении гематоэнцефалического барьера [Pratt O. E., 1990].

Показано, что при хронической алкогольной интоксикации и развитии абстинентного синдрома происходит повышение активности трипсиноподобных протеиназ головного мозга.

Активность цистеиновых протеиназ снижается под воздействием этанола, но повышается в период формирования абстинентного синдрома. Эндогенные ингибиторы трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ не способны эффективно контролировать высвобождающиеся протеолитические ферменты, высокая активность которых может привести к выраженным деструктивным процессам и служить одной из причин алкогольного поражения головного мозга [Гидранович Л. Г., 2008].

Хроническая алкоголизация вызывает морфологические изменения в головном мозге. У крыс, получавших раствор этанола в возрастающей дозе, через 4 недели было выявлено уменьшение числа рибосом и полисом, определялись пролиферация гладкой эндоплазматической сети, увеличение размера митохондрий и уменьшение в них числа крист; через 8 недель проявились отек периваскулярных астроцитов и усиление пиноцитоза в клетках эндотелия сосудов [Попова Э. Н. и др., 1984]. Показано, что хроническая алкоголизация уменьшает плотность и объем нейронов структур мезокортиколимбической системы в сочетании с увеличением в них плотности нейроглиоцитов. Данные изменения сохраняются и после отмены алкоголя. Установлено высокое повреждающее действие алкоголя на клетки мозга потомства крыс, алкоголизированных до и во время беременности, а именно: разряжение нервных клеток и их дистрофические изменения в виде пикнотических нарушений и хроматолиза в коре, гипоталамусе и мозжечке, а также субтотальное снижение (иногда полное отсутствие) нейрокринных гранул.

В условиях алкогольной интоксикации происходит морфологическая перестройка сосудов твердой мозговой оболочки, которая в наибольшей степени выражена в микроциркуляторном русле среднего слоя во всех областях конвекситальной поверхности головного мозга. При длительной алкогольной нагрузке морфологические изменения сосудов приобретают необратимый генерализованный характер. При этом происходят два этапа адаптационного процесса при хронической алкогольной интоксикации:

1. Формирование веноуло-веноулярных анастомозов между сосудами наружного и внутреннего слоев твердой мозговой оболочки через зону ишемии.
2. Формирование микрососудистой сети вокруг артериол.

## **Влияние этанола на энергетический обмен в головном мозге**

Этанол оказывает выраженное влияние на метаболические процессы в головном мозге. При острой алкогольной интоксикации показано значительное снижение утилизации глюкозы в головном мозге с повышением ее концентрации в тканях головного мозга [Roach M. K., 1971]. Острая алкогольная интоксикация приводит к повышению уровня глюкозы, снижению концентрации пирувата и гликогена. Через 5 мин. после внутрибрюшинного введения этанола в дозе 3 г/кг у крыс отмечается увеличение отношения лактата к пирувату,  $\alpha$ -глицерофосфата к диоксиацетонфосфату и малата к оксалоацетату [Сытинский И. А., 1977]. Выявлено снижение скорости реакций в цикле Кребса, особенно при введении больших дозах алкоголя [Rawat A. K., 1975]. Высокие дозы этанола вызывают снижение активности малатдегидрогеназы, аланин- и аспартатаминотрансферазы, сукцинатдегидрогеназы в гомогенатах и митохондриях мозжечка и больших полушарий крыс при введении этанола в дозе 4-8 г/кг внутрибрюшинно [Сытинский И. А., 1977]. Снижение скорости утилизации глюкозы при острой алкогольной интоксикации сопровождается подавлением потребления кислорода тканью мозга [Rawat A. K., 1975].

Уменьшение потребления кислорода проявляется в разных отделах головного мозга в разной степени выраженности, что зависит от неодинаковой функциональной активности отделов мозга. Hultborn R. и другие авторы (2000) обнаружили, что потребление кислорода гомогенатами переднего отдела мозжечка уменьшалось при действии 0,5% раствора этанола, а в гомогенатах коры больших полушарий и заднего отдела мозжечка не выявлено изменения потребления кислорода. Введение небольших доз этанола приводило к снижению потребления кислорода гомогенатами мозга крыс и мышей [Veloso D., 1972.]. Полагают, что одним из возможных механизмов действия этанола на дыхание клеток мозга может быть ингибирование Na, K-АТФазы [Rawat A. K., 1975].

Острая алкоголизация сопровождается выраженными метаболическими сдвигами в митохондриях нервных клеток, что приводит к снижению интенсивности энергопроизводящих



процессов [Сытинский И. А., 1977]. Скорость дыхания митохондрий при использовании в качестве субстратов глюкозы и сукцината частично блокируется высокими концентрациями ацетальдегида (4,8 мМ), а при использовании пирувата и малата – при более низких концентрациях ацетальдегида [Hassinen I. E., 1974]. Указанным функциональным нарушениям митохондрий отводят важную роль в патогенезе нарушений при ОАИ.

Данные о влиянии этанола на концентрацию АТФ и креатинфосфата в мозге противоречивы. Однократное внутрибрюшинное введение этанола (3,5 мл 7 ммоль/л раствора) не изменяет уровень АТФ и креатинфосфата через 8 мин. и 13 ч после инъекции [Veloso D., 1972]. Однако, по данным других авторов, после однократной внутрибрюшинной дозы содержание АТФ и креатинфосфата увеличивалось, АДФ и АМФ – снижалось; также снижались активности креатинкиназы и АТФазы [Кораблев М. В., 1985; Nielsen R. H., 1975]. Это свидетельствует о депрессивном действии алкоголя на обмен веществ в нервной ткани, вследствие чего уменьшается утилизация АТФ и креатинфосфата.

ХАИ сопровождается значительными изменениями энергетического обмена в головном мозге. Как уже отмечалось ранее, хроническое введение алкоголя приводит к повышению ригидности клеточных мембран. Последнее ведет к нарушению транспорта глюкозы в нейроны и клетки глии – основного энергетического субстрата. При хроническом поступлении этанола в крови значительно повышается содержание бутирата, 3-оксибутирата, лактата. Высказывается гипотеза, что проявления алкогольного абстинентного синдрома связаны со снижением концентрации субстратов цикла Кребса [Derr R. F., 1984]. Указанные кислоты относительно легко проходят через мембраны и становятся основными субстратами цикла Кребса и ГАМК-шунта в нейронах. Хроническая алкоголизация животных в течение 1-го месяца приводит к снижению содержания глюкозы, пирувата, дигидроксиацетонфосфата, оксалоацетата,  $\alpha$ -кетоглутарата в мозге [Rawat A. K., 1975]. При длительной алкоголизации хомяков 50% раствором этанола отмечено повышение уровня радиоактивностей глюкозы в 2-3 раза [Белокриницкий В. С., 2005]. Алкоголизация животных в течение 2-х месяцев приводит к снижению активности лактат- и

малатдегидрогеназ и повышению активности сукцинатдегидрогеназы [Сытинский И. А., 1977]. При этом наблюдается снижение уровня глюкозы в головном мозге и повышение содержания цитрата [Veech R. L., 1974]. Двухмесячная алкоголизация приводит к снижению содержания никотинамидных коферментов и снижению активности НАДН-зависимых дегидрогеназ [Гильмиярова Ф. Н., 1982]. При хронической 6-месячной алкогольной интоксикации крыс (3 мг/кг per os) наблюдается увеличение активности лактат-, малат- и сукцинатдегидрогеназ головного мозга [Белокриницкий, В. С., 2005]. Алкоголизация животных в течение 21 дня этанолом, содержащимся в рационе (36% от общей калорийности), существенно не влияет на дыхание митохондрий [LaManna J. C., 1977], активности  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы, малат- и сукцинатдегидрогеназ [Reed T., 1972]. При хронической алкоголизации крыс в течение 62-х дней этанолом, составляющим 47% от общей калорийности, концентрации АТФ, АДФ и АМФ в головном мозге не изменяются [Veech R. L., 1974]. По данным других авторов, при хронической алкоголизации происходит повышение уровней АМФ и креатинфосфата [Redetzki H. M., 1967]. У мышей, 4 недели получавших корм, содержащий 6% этанола, в головном мозге было установлено снижение концентрации АТФ и креатинфосфата [Rawat A. K., 1975]. Повреждение головного мозга у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя связывают со снижением активности ферментов, зависящих от уровня витамина В<sub>1</sub> [Thomson A. D. [et al.], 1988].

Противоречивость некоторых вышеприведенных данных, по нашему мнению, обусловлена различием способов, применяемых для моделирования острой, особенно хронической, алкоголизации. Суммируя данные литературы, можно заключить, что ОАИ и ХАИ приводят к выраженным биохимическим нарушениям в организме. Вызываемые этанолом нарушения гомеостаза играют важную патогенетическую роль в механизмах алкогольного повреждения нервной ткани.

## **Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при алкогольной интоксикации**

В настоящее время доказано, что в патогенезе алкогольных интоксикаций и танатогенезе алкогольных отравлений большое значение имеют нарушения функций головного мозга [47–49]. Действие этанола на ЦНС бифазно: в малых дозах он оказывает стимулирующее действие, при более высоких дозах происходит общее угнетение сенсорно-двигательной функции. Эти эффекты в значительной степени связаны с быстрым поступлением этанола через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в мозг. Прохождение алкоголя через ГЭБ сопровождается нарушением его регуляторной и защитной функций. Повреждающее действие этанола на ГЭБ обусловлено прямым воздействием на эндотелиальную стенку микрокапилляров мозга, а также усилением оборота некоторых нейротрансмиттеров. Острая алкоголизация сопровождается увеличением проницаемости ГЭБ при низких дозах этанола и снижением – при высоких. При этом отмечаются фазные изменения в проницаемости ГЭБ, что, по-видимому, связано с динамичностью функционального состояния ЦНС, обусловленного наличием алкоголя в организме или его выведением.

Мозг не способен окислять этанол, или эта его особенность выражена весьма незначительно [50]. Следовательно, метаболические сдвиги 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.

На моделях острой алкогольной интоксикации продемонстрировано усиление дофаминергической проводимости в некоторых отделах ЦНС, сопровождаемой повышением концентрации экстрасинаптического дофамина, что является основной причиной стимулирующего действия небольших доз этанола. Методом позитронно-эмиссионной томографии показано, что однократный прием алкогольных напитков сопровождался у людей-добровольцев усиленным выделением дофамина в стриатуме [51, 52].

Согласно некоторым данным, непосредственной причиной повышения уровня дофамина в ЦНС при острой алкогольной интоксикации может быть прямое возбуждение дофаминергических нейронов этанолом в вентральной области покрышки [53]. В опытах *in vitro* показано активирование дофаминергических нейронов в данной области при непосредственном введении этанола (20-230 мМ) [53]. По альтернативной гипотезе, активация дофаминергических нейронов этанолом может происходить через его взаимодействие с ГАМК<sub>A</sub>-ергическими ионотропными рецепторами [54–58]. Этанол оказывает снотворное действие при однократном введении подобно барбитуратам и бензодиазепинам, поскольку модулирует активность ГАМК<sub>A</sub>-ергических рецепторов [59–61]. По другим данным, ГАМК-ергическая система также отвечает за мотивацию к потреблению этанола, поскольку введение животным антагонистов ГАМК<sub>A</sub>-ергических рецепторов уменьшало употребление ими растворов этанола в условиях свободного выбора [62, 63]. Гипотеза о роли ГАМК-ергической системы ЦНС в проявлении некоторых острых эффектов этанола нашла подтверждение в более ранних работах [64, 65], согласно которым введение агонистов ГАМК<sub>A</sub>-ергических рецепторов усиливало поведенческие эффекты этанола, тогда как антагонисты ослабляли проявления острой алкогольной интоксикации.

При токсикологической характеристике длительного действия этанола необходимо учитывать его способность модулировать структурно-метаболические комплексы мозга, исходя из классических современных представлений [66–68]. Установлена способность этанола влиять на энергообмен, функциональное состояние генома, пластические процессы, биологические мембраны, а также нейромедиаторные системы. Последний аспект представляется важным по следующим соображениям: во-первых, нарушения функционального состояния нейромедиаторных систем при длительном воздействии алкоголя формируют разные виды отклонений поведения, в том числе связанных с изменением влечения к алкоголю; во-вторых, структурно-функциональные нарушения нейромедиаторных систем головного мозга являются важными элементами механизмов толерантности/сенситизации к этанолу



[69, 70]. В этой связи, очевидно, что при купировании проявлений алкогольной интоксикации и в процессе лечения алкоголизма должны учитываться отклонения в функционировании нейромедиаторных систем.

Результаты многочисленных исследований показывают, что нарушения функционального состояния нейромедиаторных систем головного мозга играют ключевую роль в формировании признаков алкогольной интоксикации и развитии синдрома зависимости. В ряде работ отмечается, что нейрохимическим следствием длительной алкоголизации является 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. То есть, алкоголь приводит к интенсивному выбросу катехоламинов из депо в этих отделах мозга, и в первую очередь – дофамина. При длительной алкогольной интоксикации развивается дефицит катехоламинов, который может принимать угрожающий характер. Вместе с тем функциональное состояние этой системы в значительной степени определяется активностью других нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов. К числу последних принадлежит и холецистокининовая система (ХЦС). Хроническая (7-месячная) алкогольная интоксикация сопровождается увеличением содержания эндогенного октапептидного фрагмента ХЦС и количества ХЦС-рецепторов во фронтальной коре при снижении их плотности в гипоталамусе. На этом фоне отмечается снижение уровня дофамина и увеличение содержания 3,4-диоксифенилуксусной кислоты в среднем мозге при увеличении плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме.

Хроническое потребление алкоголя приводит к ослаблению ГАМК-ергической передачи и снижению общей активности данной системы [67, 70]. Это является следствием трансформации ГАМК-<sub>A</sub> рецепторного комплекса, связанной со структурными вариациями субъединиц ГАМК-<sub>A</sub> рецептора на уровне РНК и снижением его чувствительности к эндогенным лигандам [71]. Изучение соотношения подтипов ГАМК-<sub>A</sub> рецепторов ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ) у пациентов с алкоголизмом в лобной и

моторной зонах коры головного мозга показало относительное увеличение  $\alpha_1$ -субъединиц в обеих зонах, но преимущественно в лобной, при неосложненном алкоголизме и в моторной зоне – при алкоголизме, осложненном циррозом печени. Усиление этанолом процессов торможения, опосредуемое через ГАМК-<sub>A</sub> рецепторы, происходит не во всех областях и не во всех типах клеток в пределах одной области. В этой связи предложено понятие критической массы нейронов, активация которых необходима для проявления того или иного эффекта [64].

Имеются данные, указывающие на важную роль дисфункции центральной серотонинергической системы в патогенезе алкогольной зависимости. Установлено, что при хронической алкогольной интоксикации значительно снижается уровень серотонина в мозге [72]. Содержание основного метаболита серотонина – 5-оксииндолуксусной кислоты – в моче и спинномозговой жидкости значительно ниже у пациентов с алкоголизмом по сравнению со здоровыми. Это позволяет предположить, что хроническая алкогольная интоксикация снижает уровень серотонина в мозге за счет уменьшения продукции медиатора, а также замедления его синаптического выброса и деградации, что может являться следствием токсического влияния этанола на серотонинергические нейроны.

Важный момент в понимании некоторых механизмов трансформации нейромедиаторных систем при алкогольной интоксикации – характеристика пула свободных аминокислот в этих условиях. Патология внутренних органов, сопутствующая длительной алкоголизации, в значительной степени обусловлена дефицитом ряда незаменимых нутриентов, в том числе аминокислот [64]. Это объясняется не только исключительной ролью аминокислот как источника синтеза большого числа биологически важных соединений, таких как белки, пептиды, некоторые липиды, ряд гормонов, витаминов, биологически активных аминов и др. Аминокислоты или их дериваты принимают участие в синаптической передаче, осуществлении межнейрональных связей в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов [66]. Существенной является также их энергетическая значимость, ибо ряд аминокислот непосредственно связаны с циклом трикарбоновых кислот. Дефицит незаменимых аминокислот приводит к снижению

скорости синтеза белков, нарушению метаболических процессов и развитию дистрофических процессов в разных органах [63, 73]. Общая направленность изменений аминокислотного пула плазмы крови при хроническом поступлении этанола в организм характеризуется незначительными колебаниями суммарного уровня аминокислот, что может быть обусловлено формированием метаболической адаптации при периодическом воздействии алкоголя [74]. Тем не менее, содержание свободных аминокислот (особенно незаменимых) в крови при хронической алкоголизации может снижаться в связи с алиментарной белковой недостаточностью. Наиболее характерными изменениями аминокислотного пула печени при хронической алкогольной интоксикации является увеличение суммарного уровня аминокислот и уменьшение относительного содержания заменимых при сохранении неизменного уровня незаменимых аминокислот, что свидетельствует о повышении интенсивности процессов катаболизма белка [75]. Уменьшение суммарного содержания аминокислот в печени в сочетании с увеличением содержания заменимых аминокислот является характерным признаком алкогольного поражения этого органа [76].

Анохина И. П. и соавторы, обосновывающие ведущую роль нарушений дофаминергической системы в стволовых и лимбических структурах мозга в патогенезе алкоголизма, отмечают, что при длительном употреблении алкоголя развивается дефицит дофамина. При алкогольной абстиненции нарушается обмен и других нейромедиаторов. Так, прекращение поступления этанола после интенсивной алкоголизации вызывает достоверные сдвиги в катаболизме ГАМК и ряде отделов мозга и печени [73]. Причем на 3-и и 7-е 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 [64]. 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.

На фоне алкогольной абстиненции нарушается функциональная активность и других нейромедиаторных процессов, в частности серотонинергической системы [77]. В обобщенном плане к специфическим механизмам формирования ААС относят угнетение тормозных и активацию стимулирующих систем мозга [78]. Угнетение тормозных систем связывают со снижением активности ГАМК-ергической системы, снижением чувствительности  $\alpha_2$ -адренорецепторов, а к стимулирующим факторам относят накопление в ЦНС дофамина, норадреналина, а также N-метиласпартата.

Один из кардинальных биологических эффектов алкоголя – разжижение мембран, сменяющееся при хроническом введении повышением их ригидности [67]. Последнее ведет к нарушению транспорта в нейроны и клетки глии глюкозы – основного энергетического субстрата. При хроническом поступлении этанола в крови значительно повышается содержание бутирата, 3-оксибутирата и лактата. Указанные кислоты относительно легко проникают через мембраны и становятся основными субстратами цикла Кребса и ГАМК-шунта в нейронах. При прекращении поступления алкоголя возникает дефицит субстратов, ставших привычными для клеток мозга. Недостаток энергии ведет к снижению образования ГАМК в нейронах, клетки глии оказываются не в состоянии достаточно быстро удалять нейромедиаторы из экстранейронального пространства. Возникает состояние гипервозбудимости, известное как ААС. Полагают [79], что снижение содержания НАДН<sub>2</sub> и НАДФН<sub>2</sub> в головном мозге при длительной алкогольной интоксикации создает условия для развития окислительного стресса, играющего определенную роль в формировании ААС.

Ацетальдегид опосредует многие эффекты этанола при формировании физической зависимости от алкоголя [80]. Многогранность и разносторонность механизмов, интегрально обуславливающих развитие ААС, подтверждается весьма широким набором соединений и лекарственных препаратов, оказывающих положительный эффект при купировании этого состояния [81]. Нарушение метаболизма глюкозы в ткани мозга при ААС тесно связано с общим дисбалансом углеводного



обмена в организме. Так как значительных запасов гликогена в нервной ткани нет [63], важную роль для нормального функционирования нейронов играет постоянная доставка глюкозы кровью. Хроническая алкогольная интоксикация, как правило, сопровождается развитием гипогликемии. Прекращение поступления этанола вызывает более существенные нарушения углеводного и энергетического обмена, чем при его хроническом поступлении. Важными метаболическими симптомами отмены алкоголя является тяжелая гипогликемия, а также гиперлактатемия с гипопируватемией. Одна из причин этого – резкое увеличение градиента концентраций печень/кровь для глюкозы, то есть возникновение барьера проницаемости для выхода глюкозы из печени в кровь. Предполагают, что одним из интегральных механизмов, лежащих в основе формирования ААС, является формирование субстратного и, соответственно, энергетического дефицита в ЦНС. Это по вторичным, энергозависимым механизмам приводит к нарушениям функционирования нейромедиаторных систем [76, 82]. Данное предположение было подтверждено в более поздних исследованиях, где выявлены резкие нарушения углеводно-энергетического обмена в ткани головного мозга при ААС. Эти нарушения носят стадийный характер с максимумом выраженности через одни сутки после прекращения введения этанола и повторным проявлением спустя семь дней абстиненции.

### **Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантный статус при алкогольной интоксикации**

Поступление кислорода в клетку осуществляется за счет капилляро-тканевого градиента [Борисюк М. В., 1983-1984]. При увеличении утилизации кислорода тканью происходит усиленное поступление в ткани растворенного в плазме кислорода. Пополнение его в плазме достигается в результате деоксигенации оксигемоглобина. Зависимость оксигенации (деоксигенации) от  $pO_2$  называется кривой диссоциации оксигемоглобина, имеет нелинейный, S-образный характер. Положение кривой диссоциации оксигемоглобина количественно принято выражать парциальным напряжением кислорода, при котором насыщение гемоглобина составляет 50% (p50). Показатель p50 характеризует

сродство гемоглобина к кислороду и зависит от многих факторов:  $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $pCO$ , температуры, органических и неорганических ионов, pH, 2,3 ДФГ, АТФ [Зинчук В. В., 2003; Иржак Л. И., 1975].

У пациентов с алкоголизмом установлено увеличение количества эритроцитов в периферической крови на ранних стадиях и снижение их числа на поздних стадиях, увеличение количества ретикулоцитов. Показано значительное снижение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах при алкоголизме: на 2-й стадии болезни она снижена на 6,3%, а при делирии – на 15,6% [Самгина Т. С. [и др.], 1989]. Выявлено также увеличение гематокритного показателя, среднего объема и формы эритроцитов. При тяжелых формах алкоголизма этанол оказывает угнетающее действие на гемопоэз с развитием приступов острого гемолиза [Дегтева Г. Н., 1987; Сташевская Т. Ю., 1988; Cooper R., 1980]. Одной из причин, вызывающих анемию у пациентов с алкоголизмом, является нарушение метаболизма железа и дефицит фолиевой кислоты [Lindenbaum J., 1987]. Этанол нарушает синтез гема в клетках печени и эритроидных клетках, индуцируя синтез первого метаболита – 5-аминолевулиновой кислоты, снижает образование второго – порфибилиногена [Doss M., 1978; Teschke R., 1987]. Эритроциты способны адсорбировать большую часть этанола, поступающего в кровь [Baraona E. et al., 1987].

Связывание молекул этилового спирта с поверхностью мембран клеток осуществляется посредством полярных полисахаридных участков гликолипидов и гликопротеидов. Связывание молекул этанола с мембранами клеток и внедрение фосфолипидов между полярными головками уменьшает плотность упаковки последних и приводит к увеличению текучести мембран у интактных животных [Klemm W. R., 1987]. При использовании метода флуоресцентных зондов было установлено флюидизирующее действие этанола *in vivo* и *in vitro* на мембраны клеток [Harris R. A., 1985; Zerouga M., 1992].

У пациентов с алкоголизмом выявлено увеличение в мембранах количества холестерина, мононенасыщенных жирных кислот и снижение полиненасыщенных [A. Benedetti [et al.] 1987; P. La Droite [et al.], 1985]. Методом флуоресцентных зондов выявлено уменьшение текучести липидного бислоя мембран эритроцитов [Benedetti A. [et al.], 1986], что свидетельствует о

снижении их чувствительности к разжижающему действию этанола [Vanderkooi A., 1974]. Хотя указанные изменения и являются в определенной степени адаптационными, увеличение жесткости мембран эритроцитов способствует уменьшению их деформируемости, потере механической прочности, снижению средней продолжительности жизни [Лелевич А. В., 2003]. От деформируемости эритроцитов зависит поток кислорода в ткани, а его ухудшение способствует перераспределению использования кислорода с оксидазного пути на оксигеназный [Зинчук В. В., 2001]. От вязкости липидного бислоя эритроцитов зависит активность мембраносвязанных ферментов, проницаемость мембраны [Shiga T. A., 1979]. Из-за увеличения количества холестерина изменяется трансмембранный транспорт полярной молекулы кислорода [Dumas D. et al., 1997].

Показатели КТФК и КОС зависят от длительности употребления алкоголя [Mitchell M. A., 1982]. У крыс, которым однократно внутрибрюшинно вводили 30% раствор этанола в дозе 3 г/кг, через 10-15 мин. показатель р50 в смешанной венозной крови уменьшался. То же имело место и у собак, которым внутривенно капельно вводили этанол. В опытах *in vitro* при 30-минутной инкубации крови с этанолом СГК уменьшается [Дремза Н. К., 1989]. У баранов, которым вводили раствор этанола (из расчета 4 мг на 1 кг массы тела), было выявлено снижение показателя р50 и рН в первые 5 минут, что противоречило требованиям эффекта Бора [Иржак Л. И., 1997]. При введении кроликам и овцам этанола в дозе 3,75 мг/кг внутривенно показатель р50 увеличивался на 10-25% [Иржак Л. И., 1987]. При хронической алкоголизации крыс обнаружено увеличение СГК, что было вызвано снижением среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и 2,3-ДФГ. Авторы связывают это с истощением гликолитического пути в эритроцитах [Иржак Л. И., 1997].

При исследовании КТФК у пациентов с алкоголизмом на второй-четвертый день поступления в стационар было установлено снижение концентрации кислорода в артериальной и венозной крови, увеличение кислородной емкости, а также повышение уровня фетального гемоглобина, обладающего большим сродством к кислороду и не зависящим от эффекта Бора, сдвиг КДО вправо [Кириленко Н. И., 1978]. У пациентов с

алкогольным делирием выявлены нарушения функции внешнего дыхания, проявляющиеся гипервентиляцией, снижением поглощения кислорода в минуту и коэффициента использования кислорода. У них были обнаружены также умеренная артериальная гипоксемия, высокое содержание кислорода в венозной крови, резкое снижение артериовенозной разницы по кислороду и показателя утилизации кислорода. Ухудшению психического состояния и рецидиву психоза предшествовало ухудшение показателей внешнего дыхания и транспорта кислорода. При лечении пациентов методом гипербарической оксигенации наблюдался выраженный терапевтический эффект [Кондрашенко В. Т., 1980].

Таким образом, этанол при остром и хроническом поступлении в организм оказывает значительное влияние на уровне мембран эритроцитов и гемоглобина, в целом на КТФК.

Известно, что кислород, доставленный клеткам и тканям, используется для клеточного дыхания путем 4-электронного восстановления. Однако около 2-5% кислорода используется в реакциях оксигеназного окисления с образованием активных форм кислорода:  $O_2^{\bullet-}$  (супероксидный анион),  $OH^{\bullet}$  (гидроксил-радикал),  $H_2O_2$  (пероксид водорода) [Борисюк М. Б., 1996].

Свободно-радикальные реакции в организме играют важную роль в физиологических процессах. Они участвуют в осуществлении фагоцитарной и цитотоксической активности лейкоцитов, синтезе простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, антибластомной резистентности, модуляции апоптоза, элиминации ксенобиотиков и сгорании трудноокисляемых соединений, ускоряют регенеративные и репаративные процессы, регулируют метаболические реакции и проницаемость мембран [Борисюк М. Б., 1996; Зинчук В. В., 2003].

Негативные свойства АФК проявляются в способности интенсифицировать ПОЛ, превращать гемоглобин в метгемоглобин, повреждать ДНК, вызывать потерю чувствительности рецепторов плазматических мембран, инактивировать гормоны и ферменты [Сторожук П. Г., 2000]. Все АФК способны инициировать цепную реакцию в липидах мембран клеток, вызывая перекисное окисление липидов. ПОЛ происходит самопроизвольно при контакте плазматической мембраны с АФК и кислородом, при этом образуются



гидроперекиси жирных кислот и малоновый диальдегид, который является показателем вовлечения мембран в процессы ПОЛ.

Обладая специфическими функциями, эритроциты имеют предпосылки для генерации АФК в больших объемах, чем в других клетках. Так, через их мембрану проходит огромное количество кислорода, создающего угрозу окисления гемоглобина, модификации структурных белков и ферментов, что может стать индуктором процессов ПОЛ в эритроцитарной мембране. В эритроцитах отсутствуют митохондрии, они лишены возможности восстанавливать кислород четырехэлектронным путем. Однако, несмотря на это, в них присутствуют ферменты, характерные для субклеточных структур: сукцинатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа и др. [Сторожук П. Г., 1998]. В генерации супероксидного аниона в эритроцитах участвуют НАД- и ФАД-зависимые дегидрогеназы и их оксидазы, а также самопроизвольное превращение гемоглобина в MetHb, при котором  $Fe^{2+}$  окисляется до  $Fe^{3+}$ , а кислород превращается в  $O_2^{\cdot-}$ . Образование гидроксил-радикала возможно в реакциях Фентона (1.1) и Хабер-Вайса (1.2):



АФК, генерируемые в эритроцитах, устраняются преимущественно ферментативными путями при помощи супероксиддисмутазы (1.3):



Перекись водорода разлагается каталазой (1.4):



или глутатионпероксидазой (1.5):



GSH напрямую реагирует с альдегидами, образующимися во время липидной пероксидации, и защищает SH-группы мембранных белков. Ведущую роль в инициации процессов ПОЛ играет эффективность механизмов использования кислорода. В условиях гипоксии активация ПОЛ может быть обусловлена избытком доноров электронов, а при гипероксии – избытком кислорода. Продукты ПОЛ представляют опасность для организма лишь в случае нарушения функционирования АОС или истощения ее резервных возможностей. Система антиперекисной защиты состоит из ферментативного и неферментативного звеньев. Ферментативная система включает несколько ферментов: супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу (ГП), глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу и церулоплазмин. Многие из них катализируют реакции, в результате которых токсичные свободные радикалы и перекиси обезвреживаются. Неферментативное звено включает глутатион, витамин Е.

В поддержании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма велико значение сродства гемоглобина к кислороду. Гемоглобин, поддерживая в плазме определенный уровень  $pO_2$ , способствует адекватному обеспечению тканей кислородом. Между интенсивностью процессов ПОЛ и сродством гемоглобина к кислороду существует взаимосвязь: повышение сродства гемоглобина к кислороду приводит к снижению образования продуктов ПОЛ.

Анализ литературы свидетельствует о том, что этанол влияет на процессы ПОЛ и активность АОС в мембранах эритроцитов. При ОАИ у крыс происходит значительное снижение активности эритроцитарной супероксиддисмутазы, повышение активности каталазы через 1 ч после введения этанола. Через 12 ч после интоксикации у крыс наблюдается также снижение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах. В головном мозге крыс через час после ОАИ происходит повышение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, снижение GSH. Потребление крысами этанола в составе жидкой диеты приводило к снижению активности каталазы и глутатионредуктазы на 4-й и 21-й дни алкоголизации, повышению активности ГП на 14-й день и увеличению ТБКРС. Ингаляция паров этанола в течение одного месяца приводила к

снижению активности каталазы в сыворотке крови животных и не изменяла активность каталазы и супероксиддисмутазы в головном мозге. При хроническом введении этанола внутривентрикулярно (в дозе 3 г/кг) у крыс наблюдалось увеличение содержания малонового диальдегида в печени, сердце, головном мозге, яичках. При ХАИ разными дозами этанола в течение 20 дней у крыс повышался уровень ПОЛ и снижался уровень GSH в больших полушариях и стволе головного мозга. При ХАИ у крыс в течение 2 и 7 месяцев было обнаружено повышение показателей ПОЛ в эритроцитах. Повышались также уровень ПОЛ, активность каталазы и супероксиддисмутазы и снижался уровень GSH в мозге эмбрионов крыс, матери которых в течение всей беременности получали 20% раствор этанола в качестве единственного источника питья [Козак Л. П., 2002] показали, что гипоксическая тренировка хронически алкоголизированных крыс приводит к менее значительным отклонениям ПОЛ и антиоксидантной системы [Козак Л. П., 2002].

У здоровых людей при потреблении этанола в дозе 0,6 г/кг массы тела через 30 мин. было выявлено значительное повышение активности супероксиддисмутазы. Некоторые данные об уровне малонового диальдегида при острой интоксикации у здоровых лиц свидетельствуют об отсутствии изменений данного параметра, другие показывают, что через 5 ч после приема спиртного определяется его повышение. В эритроцитах у пациентов с алкоголизмом наблюдается повышение уровня малонового диальдегида, определяемого с помощью тиобарбитуровой кислоты. При исследовании крови пациентов с алкоголизмом обнаружено снижение уровня GSH и глутатионсинтазы, ГП, селена, витамина Е до и после воздержания от этанола в течение 14 дней. Отмечают также, что ацетальдегид не оказывает подобных эффектов. В других исследованиях было показано, что у пациентов с алкоголизмом уровни супероксиддисмутазы и ГП не отличаются от нормы, также не изменяется содержание витаминов С и Е в сыворотке крови. Активность каталазы в плазме крови пациентов с алкоголизмом, находящихся в состоянии абстиненции, была повышена на 66%. После 10-дневной дезинтоксикационной терапии активность каталазы снижалась, но оставалась достоверно повышенной на 46%. Авторы объясняют повышение

активности каталазы в плазме крови пациентов с алкоголизмом снижением стабильности эритроцитов, повышением проницаемости их мембран и усилением выхода каталазы в плазму крови. Причиной повышения проницаемости мембран эритроцитов, по мнению авторов, может быть длительный контакт мембран с повышенной концентрацией продуктов ПОЛ.

Таким образом, алкогольная интоксикация оказывает существенное влияние на многие метаболические процессы в организме, меняя их функциональные и физиологические компоненты. Выраженность нарушений при этом определяется способом введения этанола, дозами, а также длительностью интоксикации.

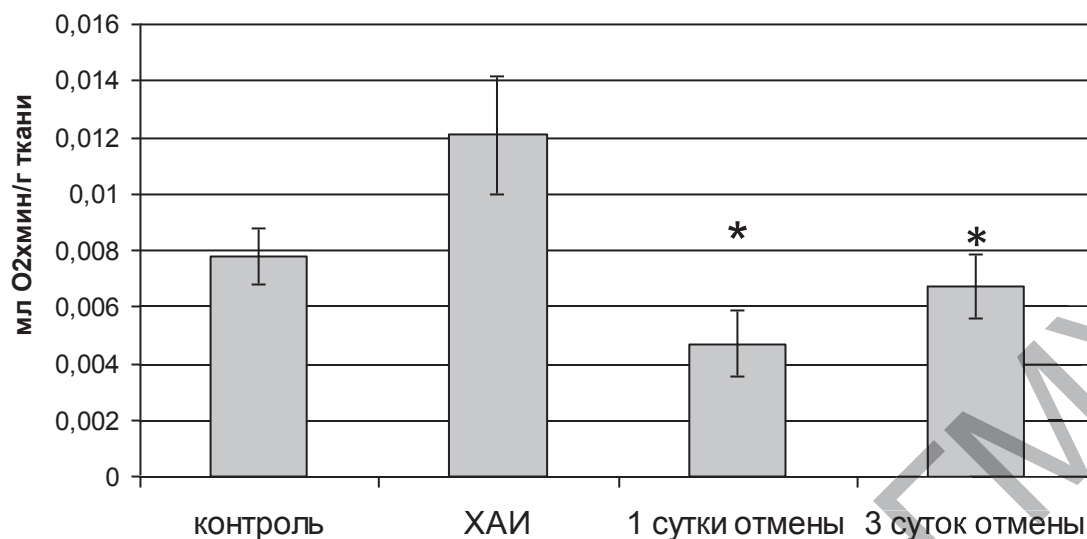
## ГЛАВА 2

### ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ ГОМОГЕНАТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Основной эффект алкоголя в организме – его участие в процессах метаболизма, связанных с воспроизводством энергии, влияние на состояние ЦНС. Этанол при однократном и длительном поступлении вызывает нарушение углеводно-энергетического обмена в головном мозге [Лелевич В. В., 1991]. Степень нарушения функций центральной нервной системы предполагает взаимосвязь с метаболическими изменениями в мозговой ткани. Большинство работ по изучению эффектов этанола на обменные процессы в головном мозге были выполнены на цельном мозге. В настоящее время считается доказанным существование разной чувствительности ряда областей и отделов центральной нервной системы к действию алкоголя. В данной главе проанализировано состояние тканевого дыхания гомогенатов коры и мозжечка головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации.

В головном мозге отмечается дифференцированность в интенсивности дыхания разных отделов. В наиболее филогенетически молодых отделах интенсивность дыхания выше. Скорость потребления кислорода (СПК) наиболее высока в коре больших полушарий головного мозга и мозжечке. Учитывая данный факт, нами исследована СПК гомогенатами данных областей головного мозга крыс. Скорость потребления кислорода является интегральным показателем, отражающим уровень эндогенных субстратов ткани, активность соответствующих транспортных систем, дегидрогеназ и всей дыхательной цепи в целом при условии сохранения жизнеспособности и относительной интактности тканевого гомогената.

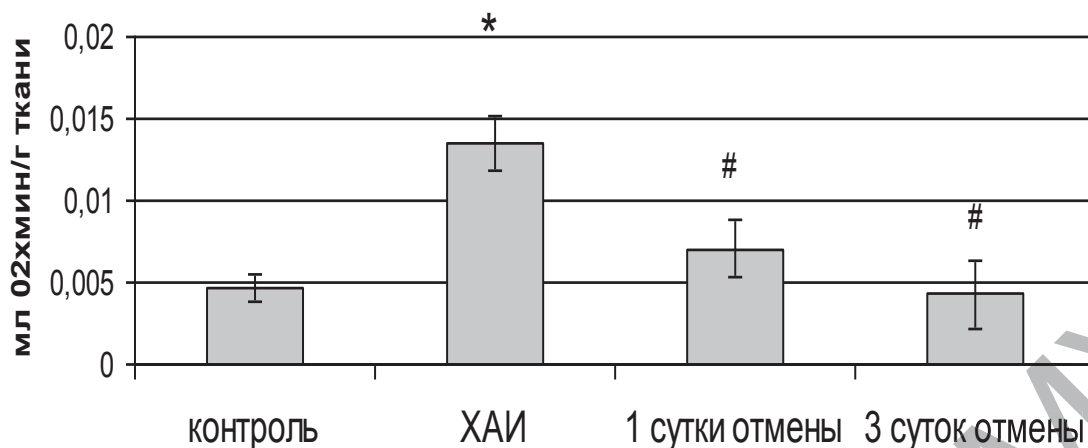
Результаты исследования показали, что при хронической алкоголизации животных наблюдается тенденция роста СПК в гомогенатах коры головного мозга крыс и увеличение в гомогенатах мозжечка, по сравнению с контрольной группой, с  $0,00468 \pm 0,0008$  до  $0,0135 \pm 0,0017$  мл  $O_2 \times$  мин/г ткани, соответственно,  $p=0,0005$  (рис. 2.1 и 2.2).



*Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к группе с ХАИ,  $p < 0,05$*

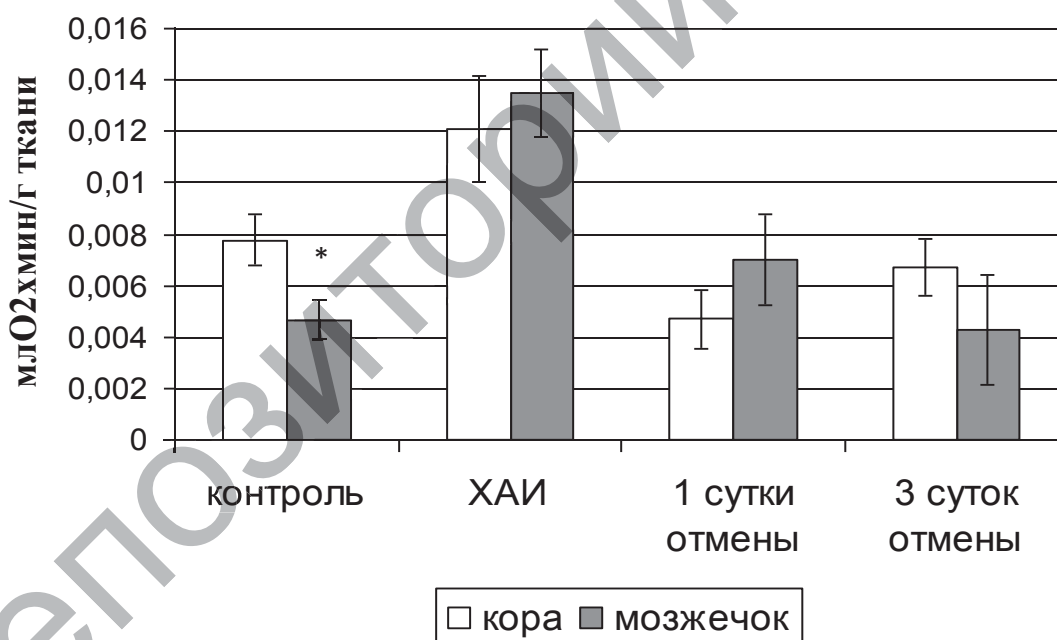
**Рисунок 2.1 – Скорость потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий головного мозга на эндогенных субстратах у крыс, хронически получавших этанол**

При отмене этанола через одни сутки наблюдается падение интенсивности дыхательной активности гомогенатов коры головного мозга относительно группы с ХАИ с  $0,01208 \pm 0,0027$  до  $0,00469 \pm 0,0015$  мл O<sub>2</sub>×мин/г ткани, соответственно,  $p = 0,048$  (рис. 3.1), а также гомогенатов мозжечка до  $0,00704 \pm 0,0017$  (p=0,026) мл O<sub>2</sub>×мин/г ткани. На третьи сутки отмены в гомогенатах коры головного мозга наблюдается нормализация СПК, тогда как в мозжечке продолжается снижение до  $0,00426 \pm 0,00212$  (p=0,009) мл O<sub>2</sub>×мин/г ткани, соответственно (рис. 2.2).



Примечания – \* – статистически значимые различия по отношению к контролю,  $p < 0,05$ ; # – статистически значимые различия по отношению к группе с ХАИ

**Рисунок 2.2 – Скорость потребления кислорода гомогенатами мозжечка на эндогенных субстратах у крыс, хронически получавших этанол**



Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к группе гомогенатов коры головного мозга,  $p < 0,05$

**Рисунок 2.3 – Сравнительная характеристика скорости потребления кислорода гомогенатами коры головного мозга и мозжечка крыс**

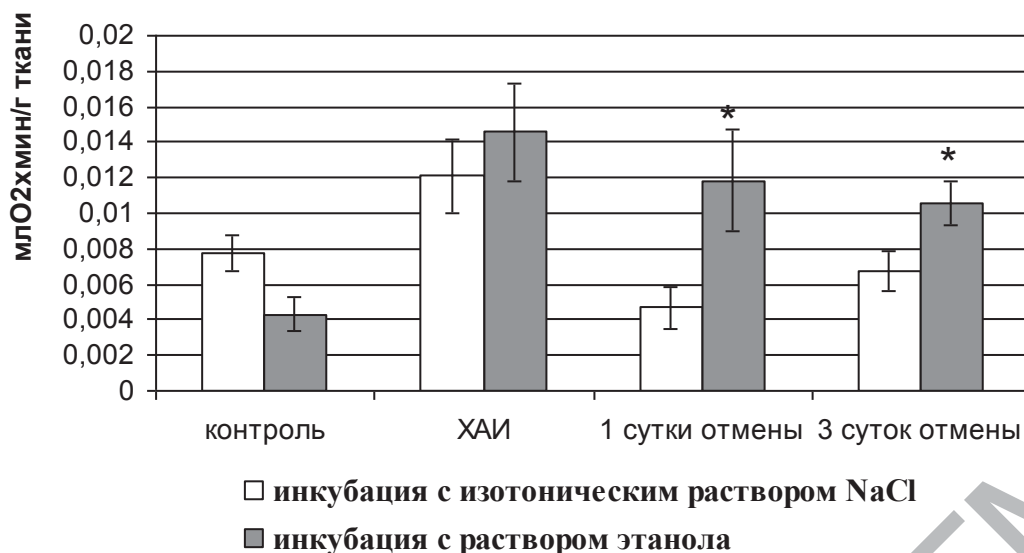
В контрольной группе в гомогенатах коры головного мозга СПК выше, чем в гомогенатах мозжечка, после ХАИ этот показатель между отделами практически выравнивается (рис. 2.3).



Одним из интегральных механизмов, лежащих в основе формирования ААС, является развитие энергетического дефицита в ЦНС. Через одни сутки после прекращения алкоголизации на фоне максимальных поведенческих проявлений абстиненции наблюдаются существенные нарушения углеводно-энергетического обмена. Они проявляются в повышении уровня глюкозы и лактата в крови, снижается содержание пирувата, что указывает на существенные сдвиги редокс-состояния. Пик поведенческих симптомов ААС совпадает с наиболее выраженными отклонениями энергетического обмена в ткани мозга. О резком снижении энергетического уровня в ткани мозга к концу первых суток ААС свидетельствует суммарное содержание высокоэнергетических соединений, которое наиболее значительно уменьшается в коре головного мозга. Эти данные подтверждают предположение [Derr et al., 1983], что одним из факторов, способствующих развитию ААС, является возникновение энергетического дефицита в ЦНС. Суммарное содержание высокоэнергетических соединений на третьи сутки ААС повышается, в сравнении с предыдущим сроком абстиненции (1 сутки), в ряде отделов ЦНС, но остается сниженным в коре [Лелевич В. В., 1991]. Следовательно, наиболее выраженное здесь снижение энергетического обмена, отмечаемое на высоте абстиненции, сохраняется и через трое суток после прекращения алкоголизации.

Для исследования механизмов выявленных изменений нами проведены опыты *in vitro*. При инкубации гомогенатов головного мозга крыс с этанолом (50 мМ) отклонения исследуемого параметра происходили только в группах с отменой этанола. Так, СПК гомогенатами коры головного мозга крыс возрастает при добавлении этанола в группах животных на первые и третьи сутки отмены до  $0,0128 \pm 0,0027$  ( $p=0,008$ ) и  $0,01055 \pm 0,0013$  ( $p=0,01$ ) мл  $O_2 \times \text{мин/г}$  ткани, соответственно (рис. 2.4), и гомогенатами мозжечка в группе на третьи сутки отмены до  $0,0178 \pm 0,0045$  мл  $O_2 \times \text{мин/г}$ , ( $p=0,04$ ) (рис. 2.5).



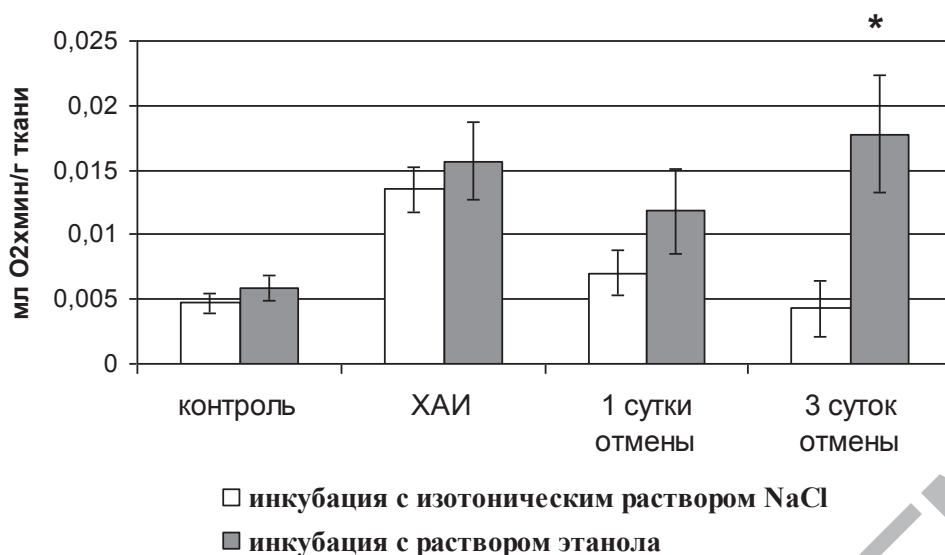


Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к той же группе при инкубации с изотоническим раствором NaCl,  $p < 0,05$

**Рисунок 2.4 – Скорость потребления кислорода гомогенатами коры головного мозга крыс, хронически получавших этанол, при инкубации с изотоническим раствором NaCl и раствором этанола (50 мМ)**

Следовательно, сам этанол является фактором ускорения СПК, а не ацетальдегид. Можно предположить, что при ХАИ ускорение потребления кислорода отражает повышенную потребность нервной ткани в кислороде.

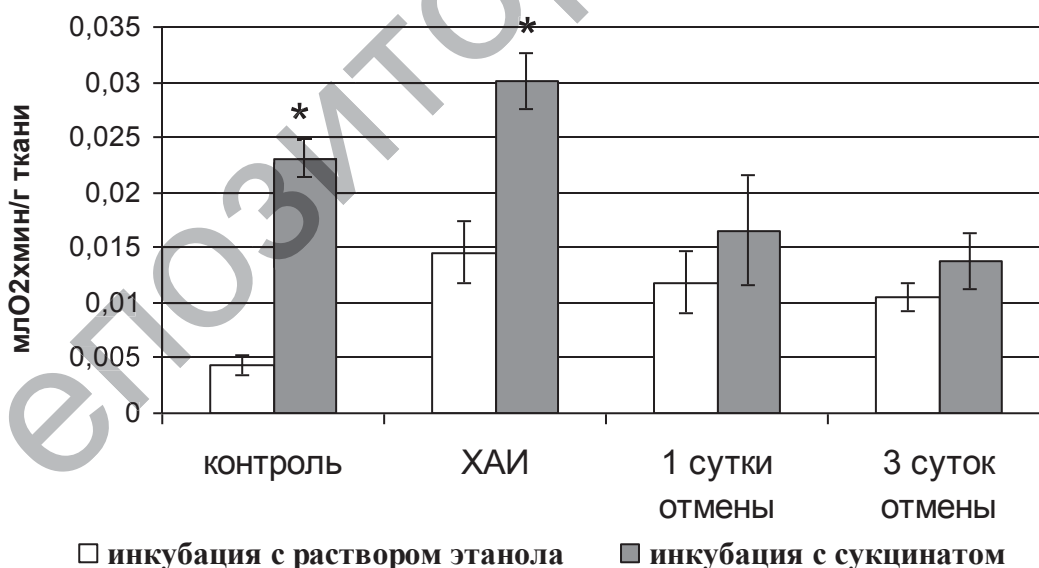
После инкубации гомогенатов с этанолом стимуляция дыхания сукцинатом приводит к статистически значимому повышению скорости потребления кислорода гомогенатами коры головного мозга крыс в контрольной группе до  $0,0231 \pm 0,0017$  ( $p=0,005$ ) мл  $O_2 \times \text{мин/г}$  ткани и в группе с хронической алкоголизацией до  $0,03007 \pm 0,0025$  ( $p=0,023$ ) мл  $O_2 \times \text{мин/г}$  ткани (рис. 3.6). В группах с отменой этанола подобного эффекта не наблюдалось. Такие же результаты получены при стимуляции сукцинатом дыхания гомогенатов мозжечка (рис. 2.7). Повышение скорости дыхания до  $0,0214 \pm 0,0028$  ( $p=0,0001$ ) мл  $O_2 \times \text{мин/г}$  ткани наблюдалось в контрольной группе и до  $0,03362 \pm 0,0042$  ( $p=0,004$ ) мл  $O_2 \times \text{мин/г}$  ткани в группе с хронической алкогольной интоксикацией. В группах с отменой этанола стимулирующий эффект сукцината отсутствовал. Повышение скорости потребления кислорода гомогенатами головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации свидетельствует о существовании определенных адаптационных механизмов, возникающих в ответ на длительное поступление этанола в организм.



Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к той же группе при инкубации с изотоническим раствором NaCl,  $p < 0,05$

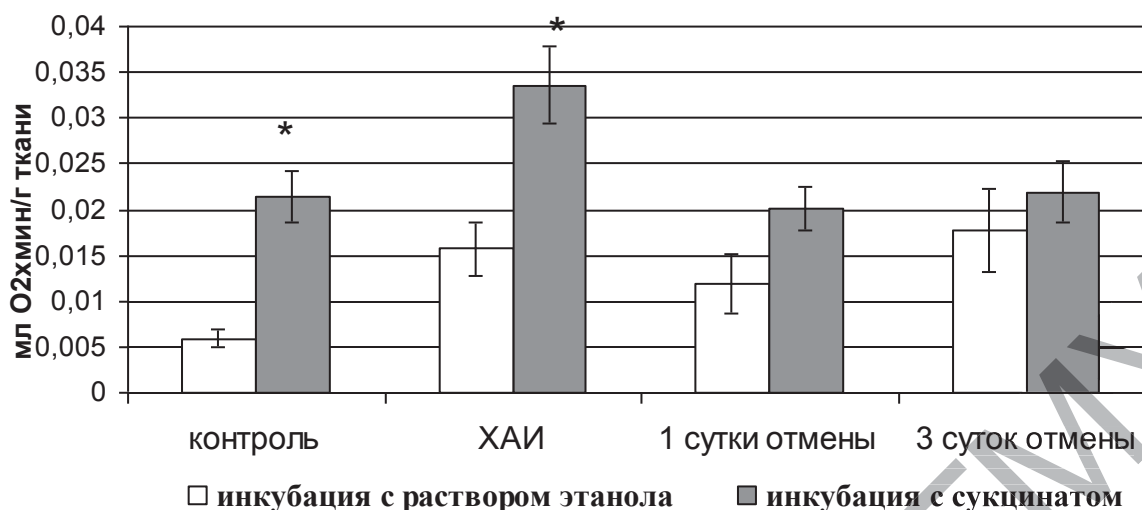
**Рисунок 2.5 – Скорость потребления кислорода гомогенатами мозжечка крыс, хронически получавших этанол, при инкубации с изотоническим раствором NaCl и раствором этанола (50 мМ)**

Данный приспособительный механизм позволяет эффективно функционировать процессам тканевого дыхания, обеспечивая потребность головного мозга в кислороде у алкоголизованных крыс.



Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к той же группе при инкубации с раствором этанола,  $p < 0,05$

**Рисунок 2.6 – Скорость потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий головного мозга крыс, хронически получавших этанол, при стимуляции сукцинатом (5 мМ)**



Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к той же группе при инкубации с раствором этанола,  $p < 0,05$

**Рисунок 2.7. – Скорость потребления кислорода гомогенатами мозжечка крыс, хронически получавших этанол, при стимуляции сукцинатом (5 мМ)**

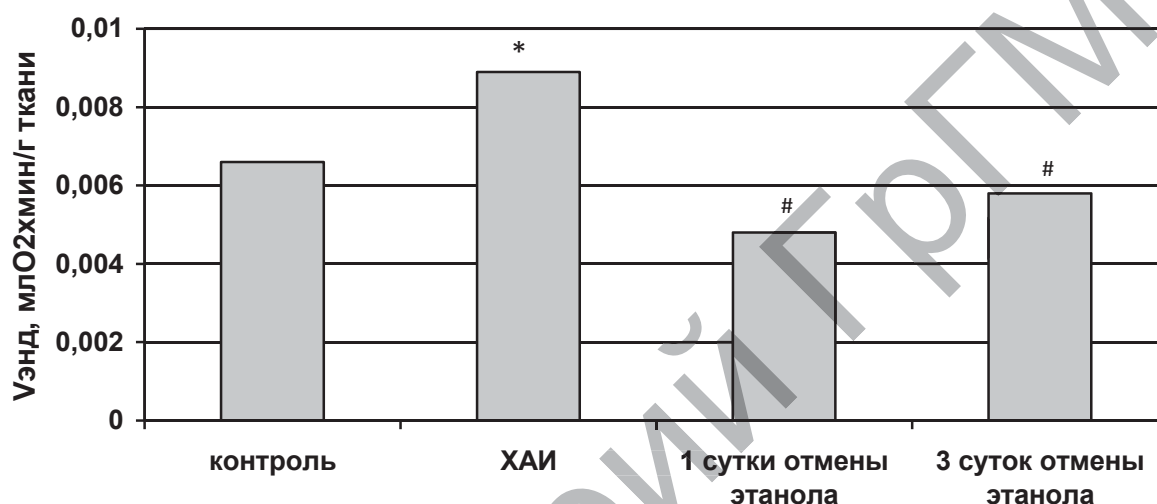
Падение скорости потребления кислорода при отмене этанола может быть обусловлено снижением активности ферментов тканевого дыхания.

По мнению Комиссаровой И. А. (1988) и других исследователей, именно падение концентрации ацетальдегида при отмене этанола у длительно алкоголизированных крыс является основным фактором, приводящим к снижению активности НАДН<sub>2</sub>-зависимых дегидрогеназ, изменению метаболических процессов в целом и приводит к развитию алкогольного абстинентного синдрома [Елецкий Ю. К., 1972; Комиссарова И. А., 1994]. Однако наши данные свидетельствуют о том, что и непосредственно этанол может влиять на скорость потребления кислорода гомогенатами головного мозга крыс и, скорее всего, активировать тканевые ферменты. По-видимому, этанол явился активатором тканевого дыхания при добавлении его к гомогенатам головного мозга крыс с алкогольной абстиненцией.

Угнетение скорости дыхания при отмене этанола и выраженное усиление ее при инкубации гомогенатов с этанолом свидетельствует о необходимости присутствия этанола в повышенной концентрации для процессов тканевого дыхания у алкоголизированных крыс. Отсутствие стимулирующего эффекта

сукцината в группах животных с отменой этанола указывает на повышение активности сукцинатдегидрогеназы при отмене алкоголя у крыс.

В группе крыс с ХАИ СПК гомогенатами коры больших полушарий головного мозга на эндогенных субстратах на 34,85% выше, чем в контроле,  $p=0,049$ . На первые и третьи сутки отмены этанола данный показатель на 53,93 и 34,83%, соответственно, ниже, чем в группе крыс с ХАИ,  $p=0,001$  (рис. 2.8).



Примечания – \* – статистически значимые различия по отношению к контролю,  $p<0,05$ ; # – статистически значимые различия по отношению к группе с ХАИ,  $p<0,05$

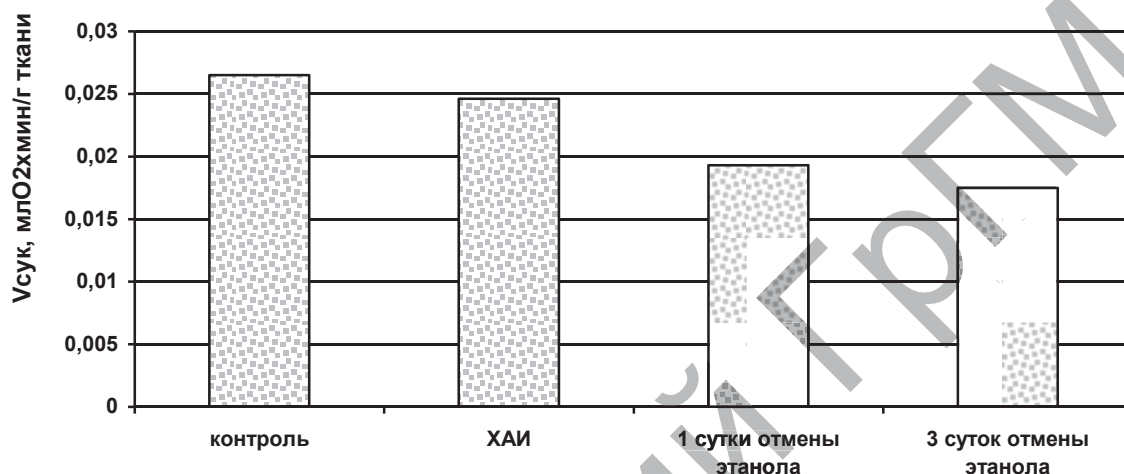
**Рисунок 2.8. – Скорость потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий на эндогенных субстратах у крыс, хронически получавших этанол**

Добавление сукцината к исследуемым гомогенатам вызывает наибольший стимулирующий эффект в контрольной группе крыс: 4,66 (4,10; 5,10) (рис. 2.10). В группе животных с ХАИ коэффициент  $СД_{сук}$  значительно снижается относительно контрольной группы до 2,90 (2,12; 2,96),  $p=0,03$ .

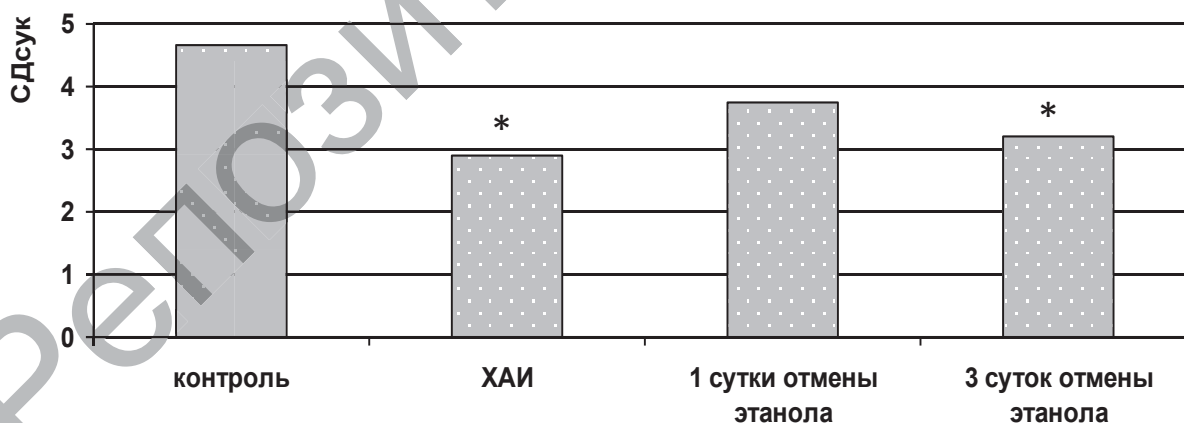
При добавлении сукцината к гомогенатам на третьи сутки отмены этанола у крыс СПК на 28,86% ниже, чем в группе крыс с ХАИ,  $p=0,005$ . В группе животных с ХАИ коэффициент  $СД_{сук}$  снижается относительно контрольной группы с 4,66 (4,10; 5,10) до 2,90 (2,12; 2,96),  $p=0,03$ .

Снижение показателя  $СД_{сук}$  в гомогенатах крыс на фоне возрастания СПК на эндогенных субстратах гомогенатами при ХАИ свидетельствует о повышении роли эндогенной янтарной кислоты и ее внутримитохондриального пула в данных условиях,

что согласуется с литературными данными, указывающими на активацию сукцинатдегидрогеназы при хроническом действии этанола. На третьи сутки отмены этанола показатель  $СД_{сук}$  снижается по сравнению с контрольной группой до 3,21 (2,70; 3,35),  $p=0,034$ , что может также указывать на повышение роли эндогенной янтарной кислоты при алкогольной абстиненции у крыс.



**Рисунок 2.9. – Скорость потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий при стимуляции сукцинатом (5 мМ) у крыс, хронически получавших этанол**

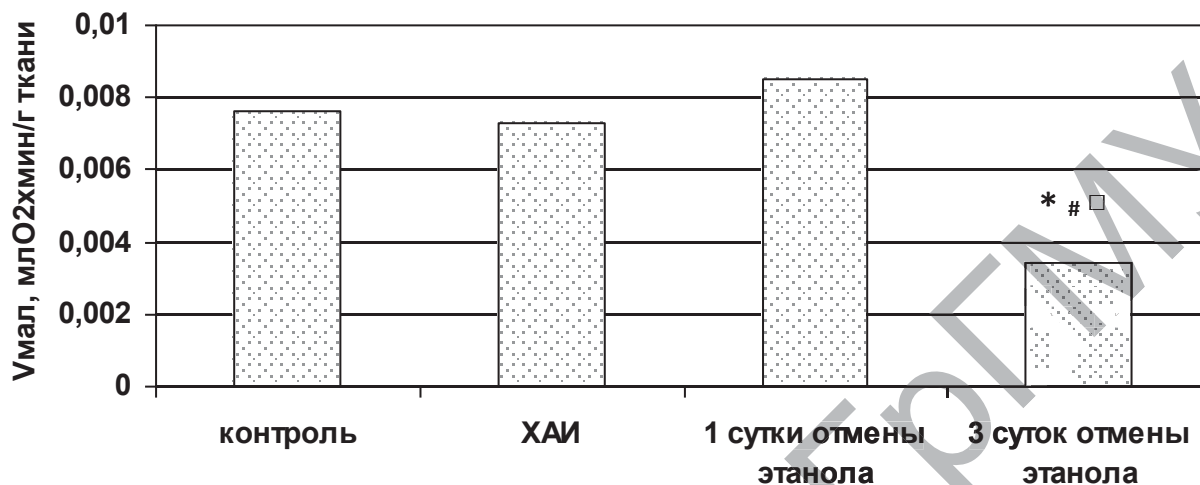


*Примечание – \* - статистически значимые различия по отношению к контролю,  $p < 0,05$*

**Рисунок 2.10 – Коэффициент стимулирующего действия сукцината в гомогенатах коры больших полушарий крыс, хронически получавших этанол**



Проведение ингибиторного анализа выявило, что при добавлении малоната к гомогенатам коры головного мозга крыс СПК на третьи сутки отмены ниже, чем в остальных группах животных (рис. 2.11).



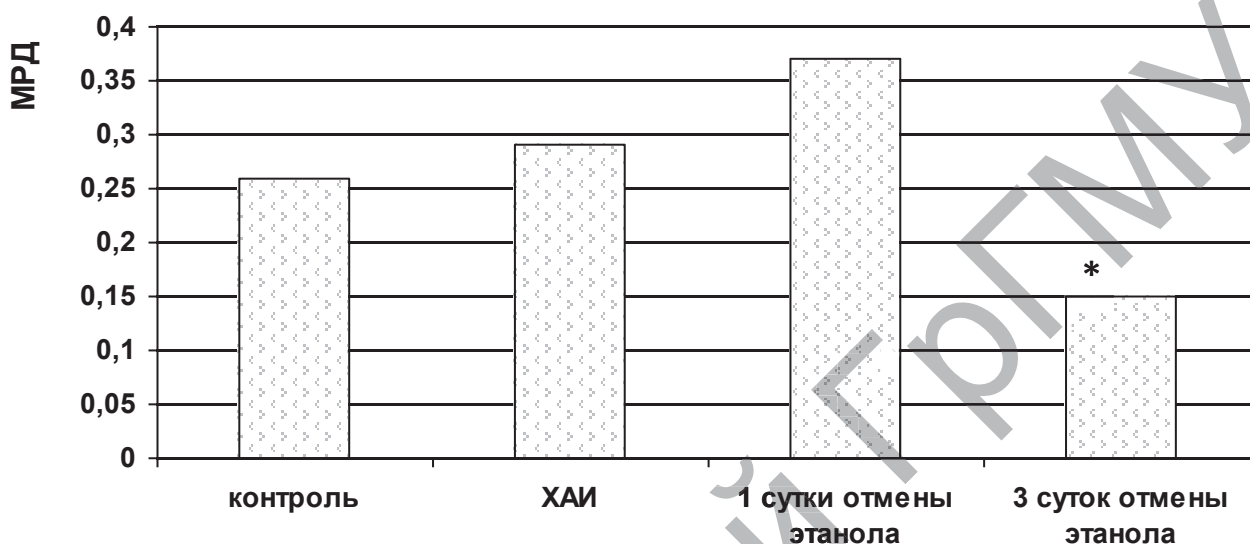
Примечания – \* – статистически значимые различия с контрольной группой,  $p < 0,05$ ;  
 # – статистически значимые различия по отношению к группе с XAI,  $p < 0,05$ ;  
 □ – статистически значимые различия с группой на 1-е сутки отмены этанола,  $p < 0,05$

**Рисунок 2.11.** – Скорость потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий при добавлении малоната (50 ммоль/л) у крыс, хронически получавших этанол

На третьи сутки абстиненции у крыс отмечается снижение коэффициента МРД по сравнению со всеми группами сравнения до 0,15 (0,14; 0,27) (относительно контроля  $p = 0,049$ ) (рис. 2.12), что подтверждает ранее высказанное предположение о повышении роли эндогенной янтарной кислоты, которая является субстратом неспецифической «аварийной» регуляции энергетического обмена организма.

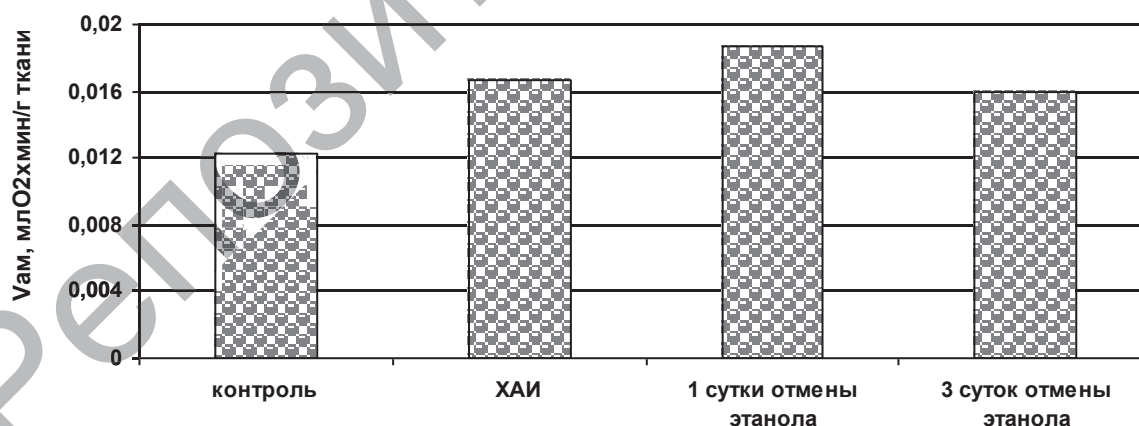
Результаты исследования также выявили повышение коэффициента АРД с 0,59 (0,34; 0,70) в контроле до 0,95 (0,84; 0,99) на третьи сутки абстиненции,  $p = 0,029$  (рис. 2.14). Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс на третьи сутки отмены этанола происходит снижение интенсивности НАДН-зависимого окисления.

Известно, что при отмене этанола у хронически алкоголизованных крыс и у пациентов с алкоголизмом в состоянии абстиненции отмечается снижение концентрации эндогенных этанола и ацетальдегида, которые в норме являются стимуляторами НАДН-зависимых дегидрогеназ [Комисарова И. А., 1994].

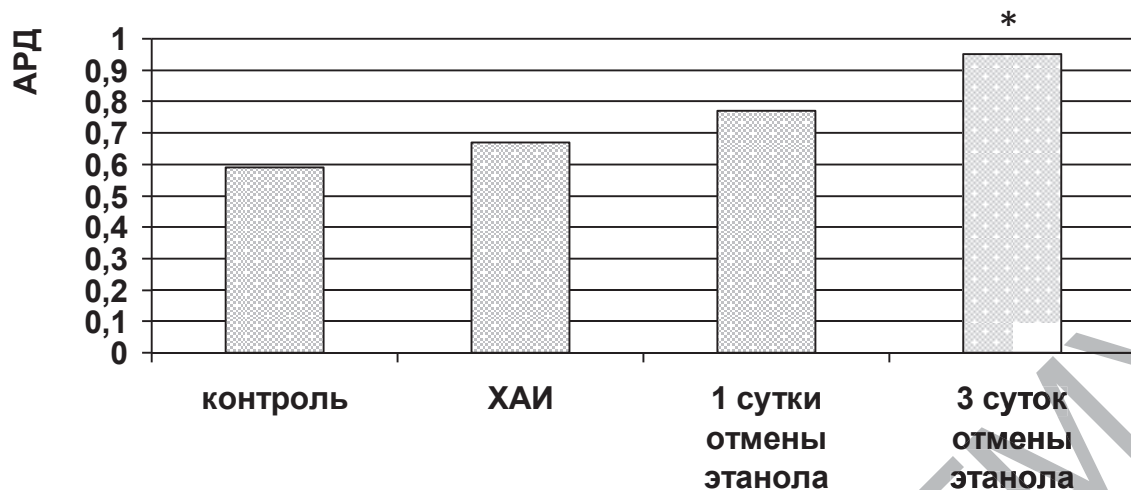


*Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к контролю,  $p < 0,05$*

**Рисунок 2.12. – Показатель малонатрезистентного дыхания в гомогенатах коры больших полушарий крыс, хронически получавших этанол**

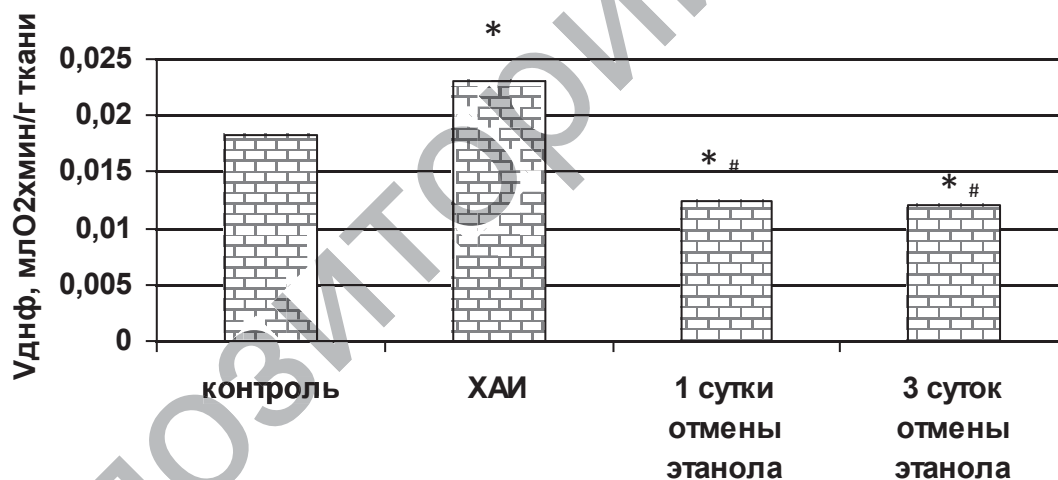


**Рисунок 2.13. – Скорость потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий при добавлении амитала (1,25 ммоль/л) у крыс, хронически получавших этанол**



Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к контролю,  $p < 0,05$

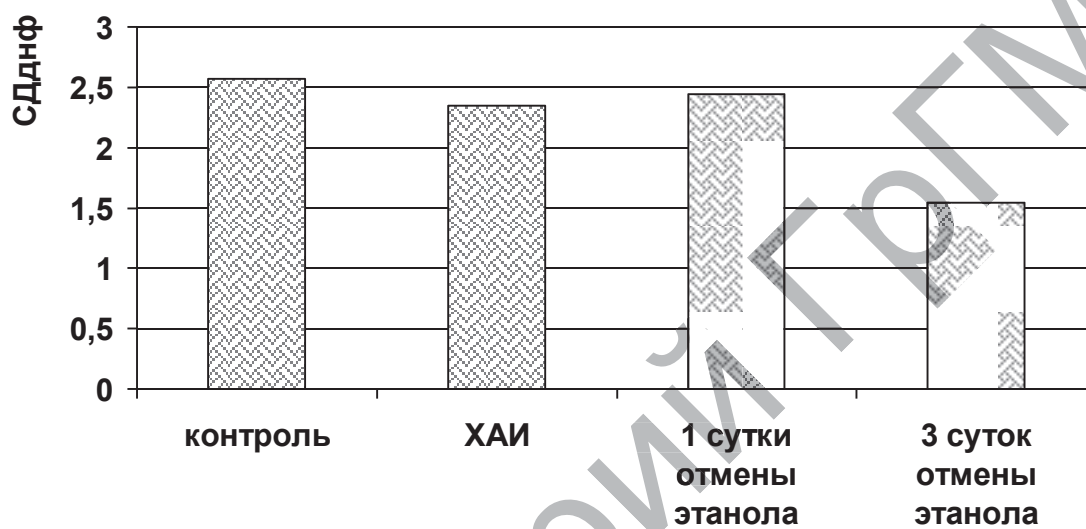
**Рисунок 2.14. – Показатель амиталрезистентного дыхания в гомогенатах коры больших полушарий крыс, хронически получавших этанол**



Примечания – \* – статистически значимые различия с контрольной группой,  $p < 0,05$ ;  
# – статистически значимые различия по отношению к группе с ХАИ,  $p < 0,05$

**Рисунок 2.15. – Скорость потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий при добавлении 2,4-динитрофенола (50 мкмоль/л) у крыс, хронически получавших этанол**

Наряду с этим у крыс на третьи сутки отмены этанола снижается показатель  $СД_{днф}$  по сравнению с контрольной группой с 1,54 (1,54; 2,75) до 2,57 (2,24; 5,77),  $p=0,029$  (рис. 2.16). Полученные данные свидетельствуют о том, что в гомогенатах коры больших полушарий у крыс на фоне отмены этанола происходит разобщение окислительного фосфорилирования, что может быть следствием метаболических сдвигов в тканях головного мозга, в частности накопления ионов водорода.



Примечание – \* – статистически значимые различия по отношению к контролю,  $p < 0,05$

**Рисунок 2.16. – Коэффициент стимулирующего действия сукцината в гомогенатах коры больших полушарий крыс, хронически получавших этанол**

Полученные данные свидетельствуют о том, что при действии этанола на организм изменение метаболических параметров соответствует таким же изменениям при развитии гипоксии. Можно заключить, что при ХАИ развиваются адаптационные процессы в головном мозге. Данные адаптационные процессы препятствуют развитию гипоксии при ХАИ. Однако любые адаптационные реакции не являются полностью целесообразными и могут стать патогенетическим звеном в развитии заболевания. Так, выявленные нарушения тканевого дыхания лежат, вероятно, в основе развития физической зависимости от алкоголя. Нарушение утилизации кислорода при отмене этанола может приводить к генерации активных форм кислорода в головном мозге и усилению

перекисного окисления липидов. Отмена этанола может вести к нарушению утилизации кислорода тканями головного мозга и развитию тканевой гипоксии. Известно, что гипоксическая тренировка хронически алкоголизированных крыс снижает потребление алкоголя и уменьшает у них симптоматику абстиненции. Устранение кислородной недостаточности при добавлении этанола, вероятно, связано с тем, что этанол у пациентов с алкоголизмом является необходимым для активации ферментов тканевого дыхания. Наши исследования дополняют данные Чернобровкиной Т. В. (2004), свидетельствующие о формировании при алкогольной зависимости нового, наркоманического гомеостаза.

Скорее всего, рассмотренные выше изменения процессов биологического окисления в первую очередь происходят в головном мозге, – в органе, наиболее чувствительном к кислородному голоданию. Развивающаяся тканевая гипоксия является важным звеном в развитии зависимости от алкоголя, в формировании абстинентного синдрома, может иметь значение и в нарушении нейротрансмиттерных систем при развитии алкоголизма, а также приводить к гипоксической активации свободнорадикальных процессов.



## ГЛАВА 3

### КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ У КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ

Эритроциты способны адсорбировать большую часть поступающего в кровь этанола, который влияет на физико-химические свойства их мембран. Однократное введение этанола вызывает повышение текучести мембран клеток, в частности эритроцитов, а при длительном его поступлении в организм уменьшается соотношение ненасыщенные/насыщенные жирные кислоты, увеличивается количество холестерина, что повышает жесткость мембран. От длительности поступления алкоголя в организм зависит состояние кислородтранспортной функции крови (КТФК). В данной главе изложены результаты исследований КТФК при острой, хронической (8-месячной) алкоголизации и при отмене этанола у крыс, а также у пациентов с алкоголизмом в период абстинентного синдрома.

#### **Состояние кислородтранспортной функции крови крыс при острой алкогольной интоксикации**

Изучение КТФК у крыс через 1 час после однократного введения этанола (2,5 г/кг) показало, что данные параметры подвергаются определенным изменениям (табл. 3.1). Так, ОАИ приводит к повышению СГК относительно контрольной группы,  $p_{50_{\text{реал}}}$  равны 40,55 (38,63; 41,73) и 43,31 (41,71; 47,06) мм рт. ст. ( $p=0,034$ ), соответственно. При ОАИ происходит также снижение  $pO_2$  на 21,0% ( $p=0,035$ ). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о повышении сродства гемоглобина к кислороду при остром введении этанола крысам, собакам и баранам [83, 84]. Однако имеются данные, свидетельствующие об увеличении показателя  $p_{50}$  при ОАИ (внутривенное введение кроликам и овцам этанола в дозе 3,75 мг/кг, введение крысам 6 мг на 100 г 8% раствора этанола) [85]. При больших концентрациях этанола (до 4,5 ммоль/л) происходит снижение сродства гемоглобина к кислороду, что обусловлено изменением диэлектрической проницаемости раствора.

Изменения основных показателей КТФК крови и КОС смешанной венозной крови при острой алкогольной интоксикации отражены в табл. 3.1 и 3.2, на рис. 3.1.

Таблица 3.1. – Показатели кислородтранспортной функции крови при острой алкогольной интоксикации у крыс (2,5 г/кг массы тела), Ме (25%; 75%)

| Показатель                        | Группа               |                       |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|
|                                   | Контроль (n=10)      | ОАИ (n=12)            |
| p50 <sub>реал</sub> , мм рт. ст.  | 43,31 (41,71; 47,06) | 40,55 (38,63; 41,73)* |
| p50 <sub>станд</sub> , мм рт. ст. | 37,12 (35,24; 39,27) | 36,28 (34,31; 37,25)  |
| Hb, г/л                           | 10,35 (9,2; 12,2)    | 9,35 (8,55; 11,15)    |
| pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.      | 31,30 (26,10; 34,80) | 24,60 (20,10; 29,30)  |
| SO <sub>2</sub> , %               | 27,65 (13,29; 45,70) | 21,11 (16,84; 29,43)  |
| MetHb, %                          | 0,00 (0,00; 0,52)    | 0,00 (0,00; 0,41)     |
| SHb, %                            | 0,00 (0,00; 0,00)    | 0,00 (0,00; 0,00)     |

Примечание – \* – статистически значимые различия групп,  $p < 0,05$

Повышение СГК может быть следствием метаболических сдвигов в тканях под влиянием введения этанола. Известно, что острая алкогольная интоксикация приводит к снижению активности НАД-зависимых дегидрогеназ в митохондриях и нарушает способность клеток использовать кислорода. В этих условиях может усиливаться образование активных форм кислорода. Повышение СГК при ОАИ может иметь компенсаторно-приспособительное значение вследствие сдвига ПАС в сторону радикалообразования, что препятствует отдаче кислорода в ткани, обуславливая снижение кислородзависимой активации процессов ПОЛ.

Нельзя исключить и прямого влияния этанола и его метаболита – ацетальдегида – на молекулу гемоглобина. Известно, что инкубация эритроцитов с ацетальдегидом приводит к образованию модифицированных форм гемоглобина и повышает сродство гемоглобина к кислороду.

SO<sub>2</sub>,% 100

80

60

40

**Рисунок 3.1. – Кривые диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pCO<sub>2</sub>, pH и температуры у крыс при острой алкогольной интоксикации**

Таблица 3.2. – Показатели кислотно-основного состояния крови крыс при острой алкогольной интоксикации (2,5 г/кг массы тела), Ме (25; 75%)

| Показатель                              | Группа               |                      |
|---|----------------------|----------------------|
|   | Контроль (n=10)      | ОАИ (n=12)           |
| pH, ед.                                 | 7,29 (7,22; 7,31)    | 7,27 (7,26; 7,34)    |
| pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.           | 55,75 (47,50; 62,10) | 55,45 (47,30; 60,10) |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л | 24,80 (23,60; 26,10) | 24,25 (23,30; 25,95) |
| TСO <sub>2</sub> , ммоль/л              | 26,30 (25,00; 27,70) | 25,90 (25,05; 27,65) |
| АВЕ, ммоль/л                            | -2,05 (-2,70; -0,50) | -1,80 (-3,05; -0,60) |
| SBE, ммоль/л                            | -0,165 (-2,30; 0,30) | -0,45 (-2,80; -0,05) |
| SBC, ммоль/л                            | 22,20 (21,60; 23,20) | 21,90 (21,10; 22,95) |

## Параметры кислородтранспортной функции крови крыс при хронической алкогольной интоксикации

Для изучения влияния ХАИ на КТФК исследовали крыс, алкоголизованных в течение 8-ми месяцев и при отмене этанола после этого на периоды, равные одним и трем суткам.

При ХАИ к концу первых суток отмены наблюдается повышение SGK относительно группы с ХАИ:  $p50_{\text{реал}}$  равны 38,20 (33,45; 40,21) и 42,33 (39,03; 45,45), соответственно,  $p=0,004$  (табл. 3.3). На третьи сутки отмены SGK становится выше, чем в контрольной группе:  $p50_{\text{реал}}$  равны 36,66 (33,14; 37,74) и 39,91 (36,99; 43,51), соответственно,  $p=0,028$ , и чем в группе с ХАИ,  $p=0,006$ . На первые сутки отмены выявлено повышение уровня метгемоглобина по сравнению с контрольной группой ( $p=0,005$ ) и группой с ХАИ ( $p=0,043$ ): 0,20 (0,10; 0,25), 0,00 (0,0; 0,00) и 0,00 (0,0; 0,00)%, соответственно. На третьи сутки отмены уровень метгемоглобина понижался, относительно группы с отменой этанола, на одни сутки до 0,00 (0,00; 0,00),  $p=0,007$ .

В группе алкоголизованных животных без отмены этанола не было выявлено отличий всех исследуемых параметров КТФК от таковых в контрольной группе.

При отмене этанола на первые и на третьи сутки происходило увеличение рН относительно группы животных с ХАИ: 7,33 (7,31; 7,36) ( $p=0,003$ ), 7,32 (7,27; 7,35) ( $p=0,025$ ) и 7,25 (7,22; 7,28), соответственно. На первые сутки отмены снижалось  $p\text{CO}_2$  относительно контрольной группы на 24,0% ( $p=0,043$ ) и на 25,7% относительно группы с ХАИ ( $p=0,003$ ) (табл. 3.4). На третьи сутки отмены этанола  $p\text{CO}_2$  оставалось пониженным относительно группы с ХАИ на 7,9% ( $p=0,037$ ), однако возрастало на 23,9% по сравнению с группой на первые сутки отмены этанола ( $p=0,01$ ). Через одни сутки отмены этанола происходило падение  $\text{HCO}_3^-$  относительно группы животных с ХАИ на 5,7% ( $p=0,025$ ), а на третьи сутки данный показатель возрастал на 14,8%, по сравнению с группой однодневной абстиненции ( $p=0,008$ ). На первые сутки отмены происходило также падение  $\text{TCO}_2$  относительно группы животных с ХАИ на 7,3% ( $p=0,015$ ), а на третьи сутки  $\text{TCO}_2$  возрастал на 14,6% по сравнению с группой на первые сутки отмены этанола ( $p=0,007$ ). Спустя трое суток отмены увеличивался АВЕ относительно групп с ХАИ и группой животных на одни сутки отмены этанола на 74,5% ( $p=0,045$ ) и 63,3% ( $p=0,05$ ),

соответственно. На третьи сутки отмены происходило повышение уровня SBE на 73,7% относительно группы животных с отменой этанола на одни сутки ( $p=0,039$ ). Таким образом, к концу первых суток отмены этанола КОС сдвигается в щелочную сторону. Повышение некоторых показателей ( $p\text{CO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{TCO}_2$ , ABE, SBE) на третьи сутки отмены может свидетельствовать о возможном вовлечении почек в компенсацию нарушений КОС путем сбережения оснований. В группе с ХАИ не выявлено отличий исследуемых параметров КОС крови от контрольной группы.

Изменения основных показателей КТФК и КОС смешанной венозной крови при ХАИ отражены в табл. 3.3, 3.4 и на рис. 3.2.

Изменения параметров КОС при отмене этанола могут приводить к левостороннему сдвигу КДО. Повышение концентрации метгемоглобина на первые сутки отмены этанола также может увеличивать СГК. Известно, что у пациентов с алкоголизмом повышена активность индуцированной NO-синтазы, увеличено содержание продуктов деградации оксида азота – нитратов и нитритов, что также может сдвигать КДО влево. СГК способно повышаться за счет прямого взаимодействия ацетальдегида с гемоглобином.

Таблица 3.3. – Показатели кислородтранспортной функции крови при хронической алкогольной интоксикации и отмене этанола у крыс, Me (25; 75%)

| Показатель                        | Группа               |                      |                        |                          |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|
|                                   | Контроль (n=7)       | ХАИ (n=7)            | 1 сутки отмены (n=7)   | 3-е суток отмены (n=7)   |
| $p50_{\text{реал}}$ , мм рт. ст.  | 39,91 (36,99; 43,51) | 42,33 (39,03; 45,45) | 38,20 * (33,45; 40,21) | 36,66 * □ (33,14; 37,74) |
| $p50_{\text{станд}}$ , мм рт. ст. | 33,36 (29,69; 34,68) | 35,92 (32,62; 38,42) | 34,72 (32,90; 37,32)   | 34,25 (32,87; 35,94)     |
| Hb, г/л                           | 12,30 (11,25; 12,95) | 12,50 (9,70; 12,90)  | 11,95 (10,85; 12,30)   | 11,20 (8,90; 12,10)      |
| $p\text{O}_2$ , мм рт. ст.        | 16,70 (10,50; 22,50) | 19,00 (14,00; 25,00) | 21,50 (16,50; 25,50)   | 17,00 (12,00; 19,00)     |
| $\text{SO}_2$ , %                 | 18,60 (10,70; 22,25) | 16,60 (12,10; 28,50) | 26,55 (15,80; 37,20)   | 17,60 (15,80; 27,40)     |
| MetHb, %                          | 0,00 (0,0; 0,00)     | 0,00 (0,00; 0,00)    | 0,20 □ (0,10; 0,25)    | 0,00 # (0,00; 0,00)      |
| SHb, %                            | 0,00 (0,00; 0,00)    | 0,00 (0,00; 0,00)    | 0,00 (0,00; 0,00)      | 0,00 (0,00; 0,00)        |

Примечания – \* – статистически значимые различия со 2-й группой,  $p < 0,05$ ;

# – статистически значимые различия с 3-й группой;

□ – статистически значимые различия с контрольной группой



100  
SO<sub>2</sub>,%

80

60

40

**Рисунок 3.2. – Кривые диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях рСО<sub>2</sub>, рН и температуры у крыс при хронической алкогольной интоксикации**

Таблица 3.4. – Показатели кислотно-основного состояния крови при хронической алкогольной интоксикации и отмене этанола у крыс, Ме (25; 75%)

| Показатель                                 | Группа                  |                         |                             |                             |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|  | Контроль<br>(n=7)       | ХАИ<br>(n=7)            | 1 сутки<br>отмены (n=7)     | 3-е суток<br>отмены (n=7)   |
| рН, ед.                                    | 7,27<br>(7,20; 7,34)    | 7,25<br>(7,22; 7,28)    | 7,33 *<br>(7,31; 7,36)      | 7,32 *<br>(7,27; 7,35)      |
| рСО <sub>2</sub> ,<br>мм рт. ст.           | 73,95<br>(59,85; 81,90) | 75,60<br>(73,60; 78,90) | 56,20 * □<br>(54,10; 60,00) | 69,65 * #<br>(64,90; 72,00) |
| НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> ,<br>ммоль/л | 33,00<br>(30,70; 35,10) | 33,40<br>(32,50; 34,80) | 31,50 *<br>(29,50; 32,40)   | 36,15 #<br>(33,20; 36,60)   |
| ТСО <sub>2</sub> , ммоль/л                 | 35,20<br>(32,65; 37,15) | 35,80<br>(33,90; 37,20) | 33,20 *<br>(31,10; 34,20)   | 38,05 #<br>(35,40; 38,70)   |
| АВЕ, ммоль/л                               | 5,50<br>(3,00; 7,30)    | 5,10<br>(4,60; 6,00)    | 5,45<br>(3,80; 6,40)        | 8,90 * #<br>(5,70; 9,50)    |
| SBE, ммоль/л                               | 6,55<br>(3,55; 9,25)    | 7,10<br>(5,10; 7,50)    | 5,90<br>(3,95; 7,10)        | 10,25 #<br>(6,10; 11,10)    |
| SBC, ммоль/л                               | 27,20<br>(25,65; 28,50) | 27,30<br>(26,80; 27,90) | 27,60<br>(26,40; 28,35)     | 29,05<br>(27,20; 30,70)     |

Примечания – \* – статистически значимые различия со 2-й группой,  $p < 0,05$ ;

# – статистически значимые различия с 3-й группой;

□ – статистически значимые различия с контрольной группой

Отсутствие изменений параметров КТФК и КОС на фоне продолжающейся алкоголизации крыс свидетельствует об адаптации у них этих функциональных систем к хроническому поступлению этанола, что способствует поддержанию гомеостаза организма.

### **Состояние кислородтранспортной функции крови пациентов с синдромом отмены алкоголя при инкубации крови *in vitro* с раствором этанола**

Исследования показали, что при СОА (3-я группа) наблюдается увеличение СКГ в сравнении с контрольной группой:  $p50_{\text{реал}}$ , соответственно, равен 28,74 (27,29; 30,05) и 30,76 (29,46; 32,64) мм рт. ст.,  $p=0,027$  (табл. 3.5). Известно, что у пациентов с ААС увеличивается уровень фетального гемоглобина, обладающего большим сродством к кислороду. Увеличение СКГ у пациентов с ААС соответствует результатам, полученным нами при исследовании отмены этанола после хронической алкоголизации крыс.

Для изучения прямых эффектов этанола на КТФК и КОС нами были проведены опыты *in vitro*. Инкубация крови здоровых доноров с этанолом не приводит к статистически значимым различиям СКГ в сравнении с контрольной группой при инкубации с изотоническим раствором NaCl. Однако при инкубации с этанолом крови пациентов с алкоголизмом происходит снижение СКГ в сравнении с кровью пациентов, инкубированной с изотоническим раствором NaCl: показатель  $p50_{\text{реал}}$  повышается до 30,69 (29,85; 33,18) мм рт. ст.,  $p=0,024$ ; значение  $p50_{\text{станд}}$  возрастает с 27,72 (25,23; 28,21) до 28,82 (27,62; 30,30) мм рт. ст.,  $p=0,014$ .

Изменения основных показателей КТФ и КОС крови из кубитальной вены при абстинентном синдроме у пациентов с алкоголизмом отражены в табл. 3.5, 3.6 и на рис. 3.3, 3.4.

При ААС увеличивается степень насыщения гемоглобина кислородом по сравнению с контрольной группой:  $SO_2$  равен 71,01 (47,53; 81,09) и 48,13 (36,57; 58,08), соответственно,  $p=0,041$ . При добавлении этанола *in vitro* (4-я группа) показатель  $SO_2$  уменьшается по сравнению с 3-й группой до 46,54 (28,73; 61,07) мм рт. ст.,  $p=0,045$ . Значение  $pCO_2$  снижается при абстинентном синдроме в 3-й группе относительно контрольной: 48,50 (44,10; 51,80) и 58,90 (55,00; 63,20) мм рт. ст., соответственно,  $p=0,005$  (табл. 3.6).

Таблица 3.5. – Показатели кислородтранспортной функции крови пациентов с ААС при инкубации крови *in vitro* с раствором этанола, Me (25; 75%)

| Показатель                           | Группа                               |   |                                   |                                     |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
|                                      | Контроль, 0,9%<br>р-р NaCl<br>(n=11) | Контроль, 0,2%<br>р-р этанола<br>(n=11) | Опыт, 0,9%<br>р-р. NaCl<br>(n=13) | Опыт, 0,2%<br>р-р этанола<br>(n=13) |
| p50 <sub>реал</sub> ,<br>мм рт. ст.  | 30,76<br>(29,46; 32,64)              | 30,10<br>(27,53; 31,99)                 | 28,74 #<br>(27,29; 30,05)         | 30,69 *<br>(29,85; 33,18)           |
| p50 <sub>станд</sub> ,<br>мм рт. ст. | 26,41<br>(25,39; 27,11)              | 26,50<br>(24,34; 27,03)                 | 27,72<br>(25,23; 28,21)           | 28,82 *, □<br>(27,62; 30,30)        |
| Hb, г/л                              | 13,20<br>(12,90; 14,00)              | 13,2<br>(13,10; 14,10)                  | 13,2<br>(12,60; 14,60)            | 13,20<br>(12,90; 14,00)             |
| pO <sub>2</sub> ,<br>мм рт. ст.      | 30,30<br>(24,20; 32,20)              | 26,20<br>(20,40; 30,00)                 | 36,60<br>(27,80; 45,40)           | 33,60<br>(23,80; 43,30)             |
| SO <sub>2</sub> , %                  | 48,13<br>(36,57; 58,08)              | 34,77<br>(29,59; 55,71)                 | 71,01 #<br>(47,53; 81,09)         | 46,54 *<br>(28,73; 61,07)           |
| MetHb, %                             | 0,00<br>(0,00; 0,66)                 | 0,00<br>(0,00; 0,52)                    | 0,00<br>(0,00; 0,21)              | 0,00<br>(0,00; 0,00)                |
| SHb, %                               | 0,00<br>(0,00; 0,00)                 | 0,00<br>(0,00; 0,00)                    | 0,00<br>(0,00; 0,00)              | 0,00<br>(0,00; 0,00)                |

Примечания – \* – статистически значимые различия с 3-й группой,  $p < 0,05$ ;  
# – статистически значимые различия с контрольной группой;  
□ – статистически значимые различия со 2-й группой

SO<sub>2</sub>, %

100

90

80

70

60

50

40

30

Рисунок 3.3. – Кривые диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pCO<sub>2</sub>, pH и температуры у пациентов с ААС и здоровых лиц (инкубация с 0,9% раствором NaCl)

SO<sub>2</sub>,% 100

90

80

70

60

50

40

30

**Рисунок 3.4. – Кривые диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях рСО<sub>2</sub>, рН и температуры у пациентов с ААС и здоровых лиц при инкубации с 0,9% раствором NaCl и 0,2% раствором этанола**

Таблица 3.6. – Показатели кислотно-основного состояния крови пациентов с ААС алкоголя и при инкубации крови *in vitro* с раствором этанола, Me (25; 75%)

| Показатель                                 | Группа                               |   |                                  |                                     |
|--|--------------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------------------|
|  | Контроль, 0,9%<br>р-р NaCl<br>(n=11) | Контроль, 0,2%<br>р-р этанола<br>(n=11) | Опыт, 0,9%<br>р-р NaCl<br>(n=13) | Опыт, 0,2%<br>р-р этанола<br>(n=13) |
| рН, ед.                                    | 7,27<br>(7,25; 7,30)                 | 7,28<br>(7,25; 7,29)                    | 7,33 #<br>(7,31; 7,35)           | 7,33<br>(7,31; 7,35)                |
| рСО <sub>2</sub> ,<br>мм рт. ст.           | 58,90<br>(55,00; 63,20)              | 59,50<br>(54,40; 63,90)                 | 48,50 #<br>(44,10; 51,80)        | 47,30 □<br>(45,10; 51,80)           |
| НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> ,<br>ммоль/л | 27,10<br>(26,20; 28,00)              | 27,50<br>(26,10; 28,20)                 | 25,00 #<br>(24,00; 25,70)        | 25,70<br>(24,70; 26,40)             |
| ТСО <sub>2</sub> ,<br>ммоль/л              | 29,00<br>(28,00; 30,40)              | 29,50<br>(27,80; 30,10)                 | 26,40 #<br>(25,50; 27,20)        | 27,10<br>(26,10; 27,90)             |
| АВЕ,<br>ммоль/л                            | -1,10<br>(-1,80; -0,40)              | -1,20<br>(-1,60; 0,40)                  | -1,90<br>(-2,20; -0,30)          | -0,20<br>(-0,90; 0,60)              |
| SBE,<br>ммоль/л                            | 0,20<br>(-0,40; 1,10)                | 0,60<br>(-0,40; 1,70)                   | -0,80<br>(-1,7; 0,10)            | 0,50<br>(-0,50; 1,50)               |
| SBC,<br>ммоль/л                            | 22,40<br>(21,80; 22,50)              | 22,60<br>(21,80; 23,60)                 | 22,30<br>(21,90; 23,90)          | 23,20<br>(22,40; 24,70)             |

Примечания – \* – статистически значимые различия с 3-й группой,  $p < 0,05$ ;

# – статистически значимые различия с контрольной группой;

□ – статистически значимые различия со 2-й группой

У пациентов с алкоголизмом при отмене этанола (3-я группа) наблюдалось изменение и других показателей кислотно-основного состояния: рН,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{TCO}_2$ . Так, происходило повышение рН относительно группы здоровых доноров: 7,33 (7,31; 7,35) и 7,27 (7,25; 7,30), соответственно, ( $p=0,01$ ). При отмене этанола было выявлено также снижение  $\text{HCO}_3^-$  относительно группы здоровых доноров: 25,00 (24,00; 25,70) и 27,10 (26,20; 28,00) ммоль/л, соответственно, ( $p=0,007$ ) и снижение  $\text{TCO}_2$ : 26,40 (25,50; 27,20) и 29,00 (28,00; 30,40) ммоль/л, соответственно, ( $p=0,008$ ). Добавление этанола к крови здоровых доноров *in vitro* не изменяло исследуемые параметры. Выявленные изменения свидетельствуют о сдвиге КОС в щелочную сторону.

Изменение показателей КТФК, в частности увеличение СГК, отражает понижение отдачи гемоглобином кислорода в ткани в период абстинентного синдрома. Происходит увеличение насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови. Среди факторов, способных повлиять на СГК в этот период, может иметь значение сдвиг параметров КОС в щелочную сторону.

Увеличение показателя  $p50_{\text{станд}}$  у пациентов с алкоголизмом при ААС в опытах *in vitro* может свидетельствовать о непосредственном влиянии этанола на молекулу гемоглобина. Так, известно, что инкубация крови контрольных животных приводит к снижению СГК.

Повышение СГК, степени насыщения гемоглобина кислородом в группе пациентов при отмене этанола относительно группы здоровых доноров свидетельствует о снижении отдачи кислорода в ткани, что может усиливать имеющуюся гипоксию при отмене этанола.

Снижение поступления кислорода в ткани вследствие повышения сродства гемоглобина к кислороду при абстинентном синдроме может иметь компенсаторно-приспособительное значение, способствуя снижению кислородзависимой активации процессов перекисного окисления липидов. Установлено, что у пациентов с алкоголизмом в период абстиненции повышается активность каталазы плазмы, активируются процессы перекисного окисления липидов.



При инкубации крови у пациентов с алкоголизмом с этанолом происходит нормализация измененных показателей кислородтранспортной функции крови, что свидетельствует о развитии адаптационных реакций к хроническому поступлению этанола на уровне системы транспорта кислорода.

Репозиторий ГРГМУ

## ГЛАВА 4

### ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Циркулирующие в русле крови эритроциты весьма чувствительно реагируют на изменения метаболических процессов в организме. Учитывая, что через эритроцитарную мембрану проходит большое количество кислорода, в них создаются предпосылки для генерации АФК в больших объемах, чем в других клетках. АФК проявляют токсическое действие через инициацию свободно-радикального окисления мембранных липидов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, что в итоге приводит к гемолизу эритроцитов. Кроме того, АФК превращают гемоглобин в метгемоглобин, а сам гемоглобин (точнее  $Fe^{2+}$ ) может выступать в качестве катализатора при образовании  $OH^\bullet$ . При активации ПОЛ возникает угроза окислительных повреждений структурных белков и ферментов. Алкогольная интоксикация лишь усиливает интенсивность ПОЛ, так как метаболизм этанола ведет к генерации дополнительных количеств АФК. Кроме того, этанол, обладая липофильными свойствами, может встраиваться в мембраны клеток, приводя к изменению их физико-химических свойств.

Таким образом, эритроциты представляют собой удобную модель для изучения биохимических и физиологических следствий окислительных повреждений при алкогольной интоксикации.

#### **Прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов крыс при острой алкогольной интоксикации**

Как показали результаты наших исследований, при ОАИ в эритроцитах крыс происходит снижение уровня GSH на 9,7% ( $p=0,019$ ) и активности ГП на 7,8% ( $p=0,042$ ) (табл. 4.1), что может свидетельствовать о развитии окислительного стресса. Данные изменения мембран эритроцитов могут быть следствием нарушения окислительных процессов. При этом GSH расходуется в антирадикальных процессах, закономерно ведущих к уменьшению его содержания в эритроцитах.

Таблица 4.1. – Прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов крыс при острой алкогольной интоксикации (2,5 г/кг массы тела), Ме (25; 75%)

| Показатель            | Группа            |                    |
|-----------------------|-------------------|--------------------|
|                       | Контроль (n=10)   | ОАИ (n=12)         |
| ТБКРС, нмоль/мл       | 5,39 (4,05; 6,06) | 5,33 (3,94; 5,72)  |
| GSH, ммоль/л          | 1,65 (1,59; 1,74) | 1,49 (1,33; 1,53)* |
| ГП, ммольGSH/мин x мл | 0,51 (0,47; 0,56) | 0,47 (0,45; 0,48)* |

Примечание – \* – статистически значимые различия между группами,  $p < 0,05$

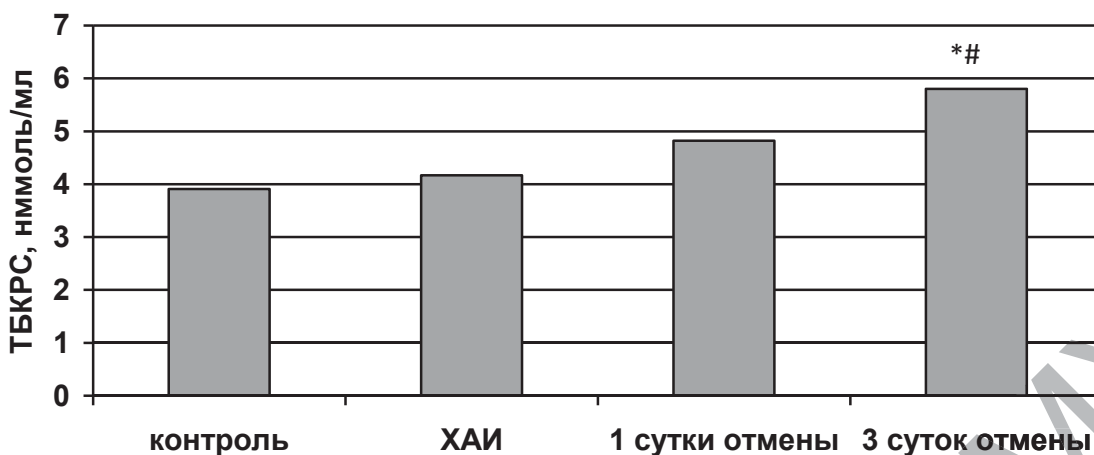
Недостаток GSH, который является косубстратом ГП, может в свою очередь быть причиной снижения активности данного фермента. Кроме того, этанол при ОАИ способен связываться с внешней поверхностью цитоплазматических мембран и внедряться между полярными головками молекул фосфолипидов, что может приводить к уменьшению плотности упаковки их в мембране, нарушению мембранного транспорта, в том числе и для молекулы кислорода.

### **Прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов крыс при хронической алкогольной интоксикации**

Изменения мембран эритроцитов при ХАИ существенно отличаются от ОАИ. Как указывалось выше, при длительном приеме этанола животными или людьми наблюдаются адаптивные перестройки мембран эритроцитов. Так, при ХАИ повышается соотношение насыщенных/ненасыщенных жирнокислотных остатков фосфолипидов, увеличивается количество холестерина в мембранах эритроцитов. Данные изменения мембран не могут не повлиять на процессы ПОЛ мембран эритроцитов.

Результаты наших исследований показывают, что при ХАИ нет отличий исследуемых показателей от контрольных групп, что свидетельствует об адаптационных изменениях эритроцитов (рис. 4.1-4.3).

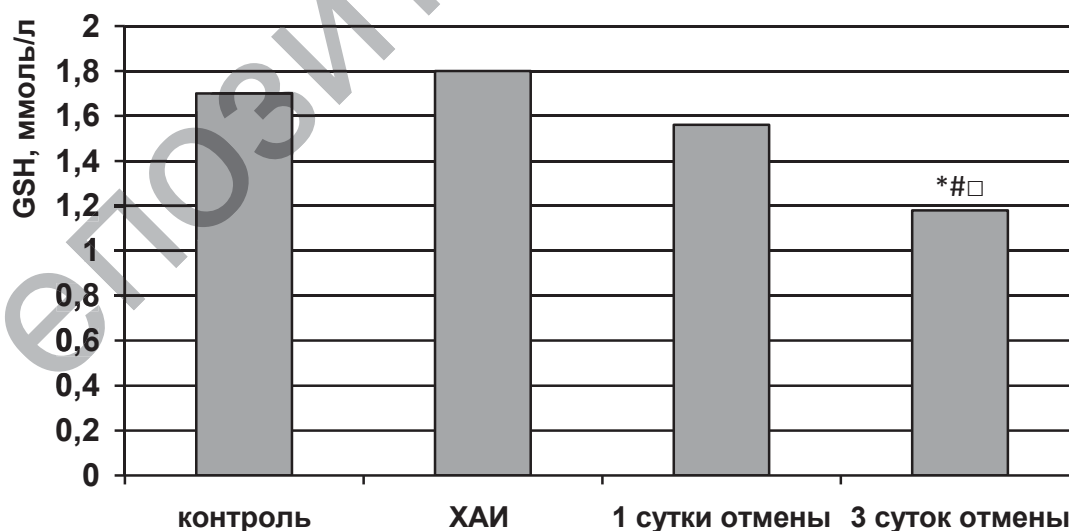
Изменения исследуемых показателей наблюдались в группе животных на третьей сутки отмены этанола. Так, уровень продуктов ПОЛ в данной группе повышался относительно контрольной группы и группы с хронической алкоголизацией: 5,82 (5,32; 6,30) нмоль/мл; 3,94 (3,10; 4,75) ( $p=0,046$ ) и 4,17 (3,20; 5,10) ( $p=0,035$ ) нмоль/мл, соответственно.



Примечания – \* – статистически значимые различия с контрольной группой,  $p < 0,05$ ;  
# – статистически значимые различия с группой ХАИ

**Рисунок 4.1. – Влияние хронической алкогольной интоксикации на уровень продуктов, реагирующих с ТБК в эритроцитах**

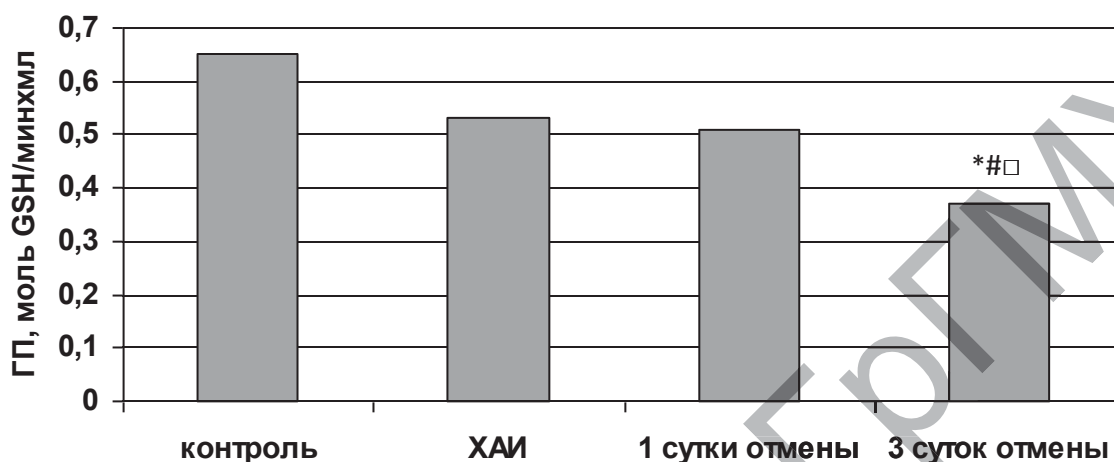
На третьи сутки отмены также статистически значимо понижается уровень восстановленного глутатиона до 1,14 (1,06; 1,23) ммоль/л (1,88 (1,77; 2,03) ммоль/л по сравнению с группой ХАИ),  $p = 0,034$ . Активность глутатионпероксидазы при этом снижается по сравнению с контрольной группой, группами ХАИ и суточной абстиненцией: 0,38 (0,32; 0,44); 0,59 (0,59; 0,65) ( $p = 0,012$ ); 0,52 (0,41; 0,62) ( $p = 0,22$ ) и 0,51 (0,50; 0,52) ( $p = 0,034$ ) ммольGSH/мин  $\times$  мл, соответственно.



Примечания – \* – статистически значимые различия с контрольной группой,  $p < 0,05$ ;  
# – статистически значимые различия с группой ХАИ;  
□ – статистически значимые различия с группой на первые сутки отмены

**Рисунок 4.2. – Влияние хронической алкогольной интоксикации на уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах**

Можно предположить, что выраженность изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса при ХАИ зависит от длительности алкоголизации. Поэтому наиболее объективно адаптационные изменения исследуемых параметров отражают модели с длительной алкоголизацией.



Примечания –\* – статистически значимые различия с контрольной группой,  $p < 0,05$ ;

# – статистически значимые различия с группой ХАИ;

□ – статистически значимые различия с группой на первые сутки отмены

**Рисунок 4.3. – Влияние хронической алкогольной интоксикации на активность глутатионпероксидазы в эритроцитах**

Наши эксперименты с 8-месячной алкогольной интоксикацией выявили изменения параметров в период отмены этанола. На третий день абстиненции происходит активация ПОЛ и снижается активность АОС. Очевидно, в данном случае мы наблюдаем изменения, которые неизбежно происходят при переходе из одного функционального состояния в другое. Действительно, при столь длительной алкогольной интоксикации в организме возникают адаптационные перестройки. Наиболее известная из них – изменение жирнокислотного состава мембранных липидов в сторону увеличения содержания ненасыщенных жирных кислот. Такое изменение лишает пероксидационные процессы метаболического «топлива». Возможно, поэтому нами и не наблюдалось интенсификации ПОЛ при ХАИ.

Избыточная активация процессов ПОЛ при отмене этанола может возникать вследствие измененного соотношения доноров и акцепторов электронов в тканях, наступающая при нарушении их кислородного обеспечения. Развивающийся окислительный

стресс на третьей сутки отмены этанола может приводить к серьезным метаболическим последствиям. Продукты ПОЛ легко внедряются в липидную фазу мембран, нарушая их физико-химические свойства, вплоть до формирования микроразрывов, что приводит к повышению проницаемости и гипергидратации клеток. Возможно, что повышение СГК является приспособительной реакцией на сдвиг ПАС в сторону кислородзависимого образования радикалов и вторичного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида. Сдвиг прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону радикалообразования может приводить к повреждению клеток и тканей при алкоголизме. Свободнорадикальные процессы в настоящее время считают универсальным повреждающим фактором при самых разных патологиях.

Тем не менее, даже учитывая то, что при отмене этанола снижена активность некоторых ферментов тканевого дыхания, из литературных данных известен положительный эффект гипербарической оксигенации при выведении пациентов с алкоголизмом из абстинентного синдрома.

Отсутствие изменений параметров ПАС мембран эритроцитов в группе животных с ХАИ относительно контрольной группы свидетельствует о развитии определенных адаптационных реакций.



## ГЛАВА 5

### НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

#### **Состояние нейромедиаторных систем головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации**

Большинство данных о влиянии однократно введенного этанола на процессы нейромедиации получены в экспериментах с использованием одной дозы вводимого алкоголя (низкой либо высокой), а также без учета региональных особенностей головного мозга. Имея в виду разную плотность специфических нейромедиаторных рецепторов в ЦНС, а также задачу изучения дозозависимых эффектов этанола, нами было исследовано состояние дофаминергической, норадренергической, ГАМК-ергической нейромедиаторных систем, а также уровней некоторых нейрогенных аминокислот в разных отделах головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации.

В наших исследованиях однократное введение этанола в дозе 1 г/кг (2-я группа) не приводило к существенным сдвигам нейромедиации в изученных регионах головного мозга (табл. 5.1; рис. 5.1).

В мозжечке и коре больших полушарий животных 2-й экспериментальной группы не выявлено изменений уровней нейромедиаторов и их метаболитов, в таламической области при этом отмечалось статистически значимое снижение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (на 31%) и почти двукратный рост уровня серотонина, а в стволе увеличивалось количество гомованилиновой кислоты (на 24%;  $p < 0,05$ ).

Введение этанола в средней дозе (2,5 г/кг) приводило к более существенным сдвигам нейромедиации в сравнении в предыдущей экспериментальной группой. Наиболее выраженные изменения при этом касались дофаминергической и норадренергической нейромедиаторных систем (табл. 5.1; рис. 5.1).

Таблица 5.1. – Содержание нейромедиаторов, их метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в таламической области головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации

| Показатель      | Экспериментальные группы   |                            |                            |                             |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                 | 1-я<br>(контроль)          | 2-я<br>(1 г/кг)            | 3-я<br>(2,5 г/кг)          | 4-я<br>(5 г/кг)             |
| Дофамин         | 2,0<br>(1,945; 2,035)      | 1,805<br>(1,74; 1,84)      | 1,34<br>(1,305; 1,35)*     | 1,275<br>(1,25; 1,285)*     |
| 3,4-ДОФУК       | 0,909<br>(0,906; 0,911)    | 0,628<br>(0,625; 0,632)*   | 1,144<br>(1,138; 1,15)     | 0,657<br>(0,654; 0,66)*     |
| ГВК             | 0,321<br>(0,312; 0,324)    | 0,312<br>(0,308; 0,317)    | 0,472<br>(0,467; 0,477)*   | 0,496<br>(0,493; 0,499)*    |
| Норадреналин    | 2,955<br>(2,935; 2,969)    | 3,83<br>(3,825; 3,843)     | 1,916<br>(1,909; 1,92)*    | 2,036<br>(2,03; 2,043)*     |
| 5-окситриптофан | 0,337<br>(0,33; 0,342)     | 0,316<br>(0,31; 0,318)     | 0,24<br>(0,235; 0,244)*    | 0,32<br>(0,317; 0,336)      |
| Серотонин       | 0,048<br>(0,047; 0,05)     | 0,08<br>(0,078; 0,082)*    | 0,088<br>(0,087; 0,092)*   | 0,055<br>(0,052; 0,057)     |
| 5-ОИУК          | 0,16<br>(0,158; 0,164)     | 0,179<br>(0,175; 0,18)     | 0,188<br>(0,185; 0,19)     | 0,201<br>(0,199; 0,205)     |
| ГАМК            | 1982,9<br>(1919,1; 1987,4) | 1732,3<br>(1722,3; 1745,2) | 1810,1<br>(1805,8; 1818,7) | 2444,6<br>(2421,8; 2456,9)* |
| Глутамат        | 7533,3<br>(7528,9; 7540,2) | 7280,5<br>(7278,1; 7284,3) | 7588,8<br>(7580,7; 7593)   | 7691,3<br>(7689,3; 7693,3)  |
| Аспаргат        | 981,6<br>(979,4; 987)      | 893,6<br>(891; 896,2)      | 898,9<br>(897,3; 903,1)    | 906,3<br>(902; 907,9)       |
| Глицин          | 620,3<br>(616,4; 622,4)    | 652,1<br>(648,3; 655)      | 624,9<br>(623,4; 627,9)    | 642,5<br>(640,5; 645)       |

Примечание – здесь и в табл. 5.2-5.6: \* – статистически значимые различия с контролем ( $p < 0,05$ ); данные выражены в виде  $Me (25; 75\%)$

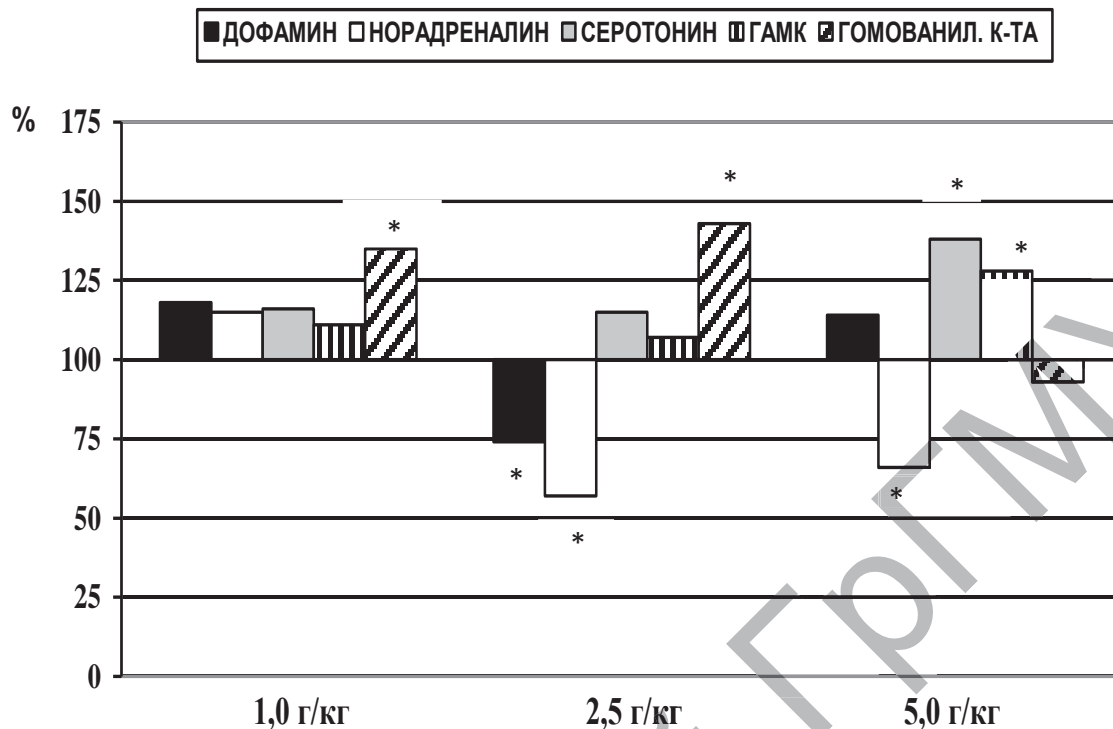
При введении 2,5 г/кг этанола (3-я группа) концентрация дофамина снижалась во всех изученных регионах головного мозга, а уровень норадреналина, не отличаясь от контрольных значений в коре больших полушарий, снижался в мозжечке, стволе и таламической области. Со снижением уровня дофамина в стволе головного мозга согласовывался рост концентрации одного из его метаболитов – гомованилиновой кислоты (на 43%;  $p < 0,05$ ).

Несмотря на вовлечение в патологический процесс многих нейрхимических структур мозга при действии этанола, изменения далеко не во всех из них имеют отношение к развитию зависимости. Одно из важнейших мест в формировании признаков алкогольной интоксикации занимают нарушения состояния катехоламиновой нейромедиации в разных регионах головного мозга.

При введении большой экспериментальной дозы алкоголя (5 г/кг) в мозжечке содержание изученных нейромедиаторов и их метаболитов не отличалось от контрольных значений. Наиболее выраженные изменения нейромедиации при этом отмечались в таламической области и касались функционирования дофаминовой и норадреналиновой нейромедиаторных систем (табл. 5.1). Концентрация дофамина у животных 4-й группы статистически значимо понижалась (на 37%) в сравнении с контролем, а уровень норадреналина – на 31%, соответственно. Со снижением содержания данных катехоламинов согласовывалось изменение концентраций метаболитов дофамина в данном регионе головного мозга: уровень гомованилиновой кислоты увеличивался на 30% ( $p < 0,05$ ), а уровень 3,4-диоксифенилуксусной кислоты снижался на 28% ( $p < 0,05$ ).

Изменения состояния катехоламиновой системы у особей 4-й группы наблюдались также в коре больших полушарий и в стволовой части (рис. 5.1). В коре увеличивалось содержание гомованилиновой кислоты (на 32%;  $p < 0,05$ ), а также ГАМК (на 48%;  $p < 0,05$ ) и глицина (на 22%;  $p < 0,05$ ). В стволе при введении 5 г/кг алкоголя наблюдалось снижение концентрации норадреналина (на 34%;  $p < 0,05$ ), а также статистически значимое увеличение уровня серотонина и ГАМК.

Важный аспект в оценке полученных в ходе исследования результатов – предположительное обоснование того, что представляют собой изменения катехоламиновой системы: результат прямого действия алкоголя либо эти сдвиги связаны с другими нейромедиаторными процессами в головном мозге. Большое значение в регуляции нейромедиаторных процессов отводится так называемым нейромодуляторам – биологически активным веществам, регулирующим высвобождение нейротрансмиттеров из пресинаптической области и обратный захват молекул из синаптической щели. К этой группе веществ относятся нейроактивные пептиды, в частности пролактин и эндогенные опиоидные пептиды, в том числе ГАМК.



Примечания – 100% – контроль; \* – статистически значимые различия с контролем ( $p < 0,05$ )

**Рисунок 5.1. – Содержание дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК и гомованилиновой кислоты в стволе головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации**

Введение этанола в дозе 5 г/кг приводило, как указывалось выше, к росту содержания ГАМК в стволе, коре больших полушарий и таламической области (табл. 5.1; рис. 5.1). Именно в этих регионах головного мозга выявлены наиболее выраженные изменения дофаминергической нейромедиаторной системы. Учитывая важную роль ГАМК в головном мозге при разных патологических состояниях (интоксикации психоактивными веществами, гипоксии, ишемии и др.), а также тесную взаимосвязь нейрохимических систем в ЦНС, можно предположить, что изменения функционирования катехоламиновой системы при алкогольной интоксикации сопровождаются сдвигами других нейромедиаторов.

Таким образом, острая алкогольная интоксикация сопровождается нарушениями нейромедиации в изученных регионах головного мозга, выраженность которых определяется дозой вводимого этанола, имея при этом региональную специфику.

## Влияние хронической алкогольной интоксикации на нейромедиацию в головном мозге

Введение алкоголя в течение семи суток сопровождалось изменениями уровня отдельных нейромедиаторов и их метаболитов, которые имели региональную специфику. В коре больших полушарий животных 2-й группы отмечалось статистически значимое снижение концентрации дофамина и серотонина на фоне стабильного содержания норадреналина и ГАМК.

В стволе головного мозга в этих же условиях снижалось содержание дофамина и триптофана при повышенном уровне гомованилиновой кислоты (табл. 5.2), а в таламической области понижался уровень нейромедиаторных аминокислот – глутамата, аспартата и ГАМК (табл. 5.3).

Таблица 5.2. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в стволе головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации

| Показатель      | Экспериментальные группы |                          |                            |                            |                            |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                 | 1-я<br>(контроль)        | 2-я<br>(7 суток)         | 3-я<br>(14 суток)          | 4-я<br>(21 сутки)          | 5-я<br>(28 суток)          |
| Дофамин         | 0,541<br>(0,487; 0,577)  | 0,117<br>(0,104; 0,127)* | 0,037<br>(0,031; 0,051)*   | 0,042<br>(0,029; 0,047)*   | 0,071<br>(0,062; 0,095)*   |
| 3,4-ДОФУК       | 0,119<br>(0,109; 0,126)  | 0,129<br>(0,124; 0,134)  | 0,106<br>(0,084; 0,113)    | 0,126<br>(0,121; 0,146)    | 0,109<br>(0,097; 0,111)    |
| ГВК             | 0,164<br>(0,149; 0,170)  | 0,914<br>(0,876; 0,986)* | 0,394<br>(0,349; 0,412)*   | 0,422<br>(0,384; 0,434)*   | 0,816<br>(0,805; 0,843)*   |
| Норадреналин    | 1,036<br>(0,987; 1,104)  | 0,894<br>(0,740; 0,995)  | 1,103<br>(0,997; 1,114)    | 0,559<br>(0,521; 0,606)*   | 0,51<br>(0,476; 0,563)*    |
| 5-окситриптофан | 0,318<br>(0,301; 0,344)  | 0,338<br>(0,311; 0,344)  | 0,274<br>(0,261; 0,338)    | 0,166<br>(0,148; 0,177)*   | 0,36<br>(0,328; 0,406)     |
| Серотонин       | 0,664<br>(0,614; 0,697)  | 0,622<br>(0,596; 0,641)  | 0,635<br>(0,607; 0,675)    | 0,404<br>(0,364; 0,486)*   | 1,358<br>(1,304; 1,404)*   |
| 5-ОИУК          | 0,326<br>(0,297; 0,349)  | 0,334<br>(0,299; 0,364)  | 0,359<br>(0,318; 0,369)    | 0,084<br>(0,074; 0,103)*   | 0,343<br>(0,314; 0,369)    |
| ГАМК            | 527,4<br>(506,7; 548,3)  | 542,5<br>(521,8; 549)    | 559,6<br>(526,7; 603,6)    | 538,7<br>(526,7; 559,4)    | 512,7<br>(496; 530,9)      |
| Глутамат        | 5401,4<br>(5297; 5600,1) | 6064,5<br>(5987; 6124,7) | 5701,2<br>(5542,6; 5879,7) | 5714,4<br>(5604,9; 5803,1) | 5512,6<br>(5403,7; 5608,9) |
| Аспартат        | 986,4<br>(949,4; 1000,8) | 1004,4<br>(900,9; 1245)  | 1005<br>(994,1; 1125,6)    | 949,5<br>(912,6; 1008,7)   | 1006<br>(984; 1007,8)      |
| Глицин          | 239,6<br>(207,4; 248,5)  | 284,6<br>(234,5; 304,7)  | 255,6<br>(231,4; 269,6)    | 194,5<br>(186,5; 200,4)*   | 256,8<br>(232,4; 258,7)    |
| Триптофан       | 21,14<br>(18,49; 25,03)  | 13,89<br>(10,07; 14,81)* | 26,03<br>(22,18; 27,22)    | 24,06<br>(21,29; 27,16)    | 23,41<br>(20,11; 25,27)    |



Увеличение сроков алкоголизации до 14-ти суток несколько меняло картину нейрохимических отклонений в изученных отделах мозга. В коре больших полушарий у животных 3-й группы оставалось пониженным (как и у особей 2-й группы) содержание серотонина, тогда как уровни норадреналина и глутамата превышали значения в контрольной группе.

В стволе головного мозга на фоне двухнедельной алкогольной интоксикации сохранялись эффекты, регистрируемые в предыдущей экспериментальной группе: понижение содержания дофамина и увеличение концентрации гомованилиновой кислоты (табл. 5.2). В таламусе при 14-суточной алкоголизации отмечалось статистически значимое снижение уровня норадреналина и 5-окситриптофана, а также повышение содержания глицина в сравнении с контрольной группой (табл. 5.3).

Трехнедельная алкогольная интоксикация (4-я группа) приводила к снижению содержания дофамина во всех изученных отделах мозга с наибольшей выраженностью данного эффекта в стволе. Уровень одного из метаболитов дофамина – ГВК – повышался при этом в таламической области и в стволе. Концентрация серотонина у особей 4-й группы снижалась в коре больших полушарий и стволе головного мозга в сравнении с контролем (табл. 5.2). На этом фоне в стволе регистрировались пониженное содержание 5-окситриптофана и повышенный уровень 5-оксииндолуксусной кислоты. Кроме того, при 21-суточной алкоголизации отмечалось статистически значимое увеличение концентрации ГАМК, глутамата и триптофана в коре больших полушарий, триптофана в таламической области (табл. 5.3) и снижение уровня глицина в стволе головного мозга (табл. 5.2).

Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением концентрации дофамина во всех исследуемых отделах мозга. Содержание гомованилиновой кислоты при этом оставалось повышенным в таламусе и стволе (табл. 5.2-5.3). В этих же отделах мозга у особей 5-й группы снижался уровень норадреналина.

При четырехнедельной алкогольной интоксикации показатели серотонинергической нейромедиаторной системы не изменялись в таламической области, тогда как в коре больших полушарий



уровень серотонина снижался, а в стволе повышался в сравнении с контрольной группой. На фоне 28-суточной алкоголизации отмечалось повышение содержания триптофана в коре и таламусе, а также снижение уровня глицина в последнем отделе мозга.

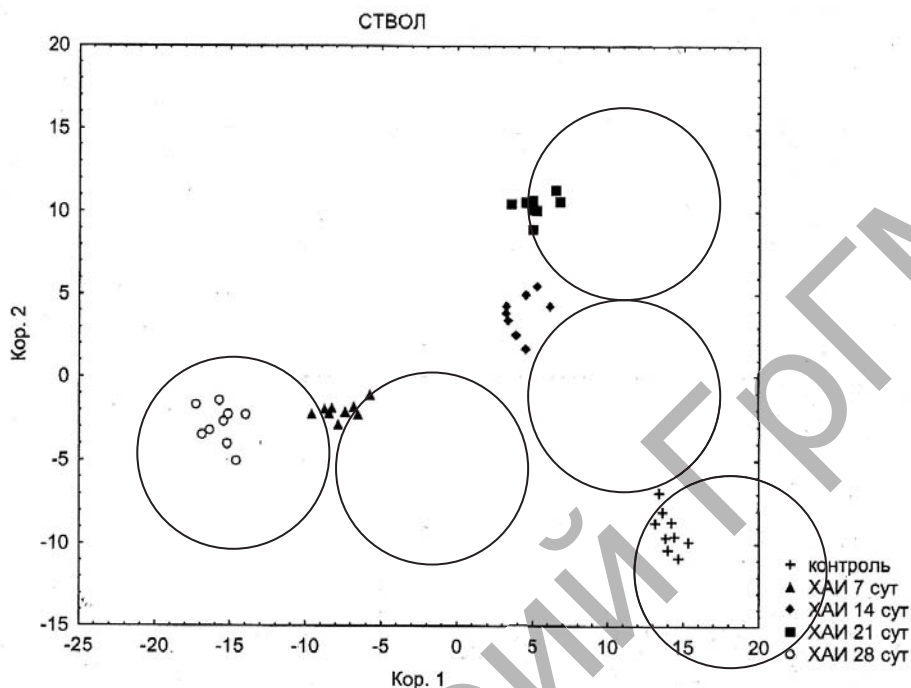
Таблица 5.3. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в таламической области головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации

| Показатель      | Экспериментальные группы   |                             |                            |                            |                            |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                 | 1-я<br>(контроль)          | 2-я<br>(7 суток)            | 3-я<br>(14 суток)          | 4-я<br>(21 сутки)          | 5-я<br>(28 суток)          |
| Дофамин         | 4,27<br>(4,14; 4,68)       | 3,99<br>(3,88; 4,14)        | 3,95<br>(3,77; 4,14)       | 2,14<br>(1,70; 2,60)*      | 2,49<br>(2,04; 2,66)*      |
| 3,4-ДОФУК       | 0,551<br>(0,514; 0,601)    | 0,564<br>(0,548; 0,618)     | 0,561<br>(0,538; 0,587)    | 0,595<br>(0,552; 0,675)    | 0,551<br>(0,533; 0,614)    |
| ГВК             | 0,549<br>(0,519; 0,584)    | 0,518<br>(0,486; 0,531)     | 0,602<br>(0,527; 0,628)    | 0,826<br>(0,794; 0,845)*   | 1,265<br>(1,189; 1,408)*   |
| Норадреналин    | 3,48<br>(3,29; 3,84)       | 3,35<br>(3,24; 3,69)        | 1,59<br>(1,49; 1,78)*      | 3,48<br>(3,04; 3,69)       | 1,84<br>(1,63; 2,06)*      |
| 5-окситриптофан | 0,269<br>(0,250; 0,299)    | 0,249<br>(0,236; 0,274)     | 0,263<br>(0,258; 0,284)    | 0,253<br>(0,218; 0,265)    | 0,262<br>(0,233; 0,267)    |
| Серотонин       | 0,22<br>(0,214; 0,237)     | 0,236<br>(0,230; 0,245)     | 0,205<br>(0,164; 0,218)    | 0,209<br>(0,187; 0,222)    | 0,207<br>(0,194; 0,218)    |
| 5-ОИУК          | 2395,1<br>(2316,8; 2477,3) | 1352,2<br>(1269,8; 1369,3)* | 2260,4<br>(2199,8; 2386,5) | 2600,5<br>(2488,5; 2799,1) | 2488,6<br>(2324,4; 2499,1) |
| ГАМК            | 8207,5<br>(8005,2; 8312,7) | 4189,7<br>(4113,9; 4308,9)* | 8004,4<br>(7914,5; 8165)   | 7965,3<br>(7852,1; 8009,3) | 8307,9<br>(8266; 8404,3)   |
| Глутамат        | 2166,4<br>(2003,2; 2249,6) | 1104,5<br>(1003,1; 1245)*   | 2066,4<br>(2034,6; 2169,5) | 2113,7<br>(2041,9; 2209)   | 2144,3<br>(2095,6; 2200,8) |
| Аспаргат        | 759,6<br>(754; 766,4)      | 736,7<br>(714,5; 759,7)     | 855<br>(775,1; 884,2)*     | 812,6<br>(797,5; 859,6)    | 876,4<br>(799,1; 904,3)*   |
| Глицин          | 18,60<br>(17,60; 20,80)    | 18,51<br>(17,71; 20,88)     | 17,95<br>(16,07; 19,64)    | 38,57<br>(36,14; 41,87)*   | 40,09<br>(37,41; 44,13)*   |
| Триптофан       | 0,269<br>(0,250; 0,299)    | 0,249<br>(0,236; 0,274)     | 0,263<br>(0,258; 0,284)    | 0,253<br>(0,218; 0,265)    | 0,262<br>(0,233; 0,267)    |

В качестве дополнительного метода статистической обработки с целью демонстрации разграничения экспериментальных групп по всему кругу исследованных показателей в регионах головного мозга был использован пошаговый дискриминантный анализ.

В коре больших полушарий выраженность нейромедиаторных нарушений была примерно одинаковой при всех сроках алкогольной интоксикации. Данная дискриминация является статистически значимой ( $F=15,77$ ;  $p<0,0000$ ). Наиболее информативные показатели при этом – дофамин,

гомованилиновая кислота, 5-окситриптофан, серотонин, 5-оксииндолуксусная кислота и ГАМК. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные триптофан, 5-оксииндолуксусная кислота, дофамин и ГАМК.



**Рисунок 5.2. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей нейромедиации в стволе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при хронической алкогольной интоксикации**

Этими показателями в 96% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами ( $r=0,98$ ). В 85% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями серотонин, ГАМК, 5-оксииндолуксусная кислота и 5-окситриптофан ( $r=0,94$ ).

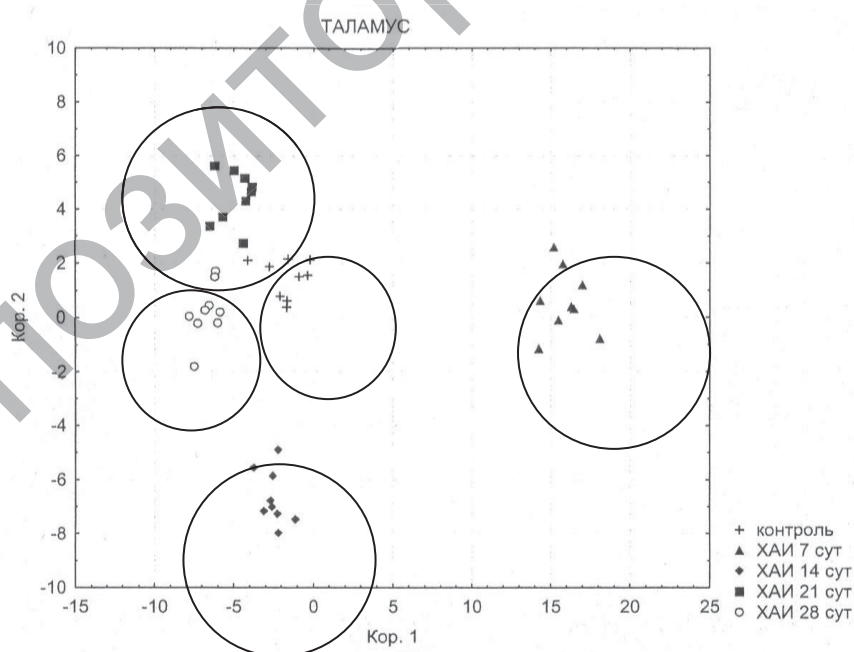
В стволе головного мозга наибольшая отдаленность по 1-й дискриминантной функции (в сравнении с контрольной группой) регистрировалась для изученных показателей при 28-суточном введении этанола (рис. 5.2), а по функции 2 – для хронической алкогольной интоксикации длительностью 21 сутки.

Данная дискриминация является статистически значимой ( $F=85,81$ ;  $p<0,0000$ ). Наиболее информативными показателями при этом были дофамин, гомованилиновая кислота, норадреналин, серотонин и 5-оксииндолуксусная кислота. Наибольший вклад в разделительную способность

1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные: гомованилиновая кислота, серотонин и ГАМК. Этими показателями в 98% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами ( $r=0,99$ ). В 96% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями – серотонин, ГАМК, 5-оксииндолуксусная кислота и 5-окситриптофан ( $r=0,98$ ).

На рис. 5.3 (таламическая область) группы 4 и 5 занимают близкие к контролю положения по 1-й дискриминантной функции, образуя первую пару реализаций. Позиции групп 2 и 3 различимы и перекрытий переменных при этом нет. Наблюдения данных групп равноудалены от контроля.

Дискриминация происходит в основном за счет переменных дофамин, норадреналин, 5-окситриптофан, глутамат, ГАМК и триптофан. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные глутамат, ГАМК и триптофан. Этими показателями в 98% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами ( $r=0,99$ ). В 92% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями 5-окситриптофан, норадреналин и ГАМК ( $r=0,96$ ).



**Рисунок 5.3. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей нейромедиации в таламической области головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при хронической алкогольной интоксикации**

Полученные данные о состоянии основных нейромедиаторных систем головного мозга в динамике субхронической (28-суточной) алкогольной интоксикации указывают на формирование определенных нейромедиаторных нарушений в ЦНС уже на ранних сроках алкоголизации. Высказывается предположение, что одним из ключевых патогенетических механизмов хронической алкогольной интоксикации является прогрессирующее истощение запасов катехоламинов, в первую очередь дофамина, в лимбических структурах мозга [86, 87]. Однако эти нейромедиаторные изменения были выявлены при длительных сроках алкоголизации, которые, как правило, составляли 5-8 месяцев. Полученные результаты указывают, что истощение запасов катехоламинов в отдельных регионах головного мозга регистрируются уже после 7-суточной алкогольной интоксикации. В первую очередь это касается дофамина, содержание которого снижается в коре больших полушарий и стволе мозга. Начиная с 21-суточного срока алкоголизации, падение уровня дофамина проявляется во всех исследуемых отделах мозга. Степень выраженности нарушений катехоламиновой системы в динамике субхронической алкогольной интоксикации наиболее четко проявляется в стволе головного мозга и таламической области. После 28-суточного введения этанола в этих регионах снижено содержание норадреналина и дофамина, а также повышен уровень метаболита последнего – ГВК.

Снижение содержания серотонина закономерно проявляется на всем протяжении алкоголизации только в коре больших полушарий. Это подтверждают указания на усиление освобождения и обмен серотонина в мозге под действием этанола [88, 89]. Вместе с тем высказывается предположение, что снижение содержания серотонина под действием алкоголя может являться вторичным и быть обусловлено его влиянием на дофаминергическую систему.

Изменения содержания ГАМК и других нейротрансмиттерных аминокислот в разных отделах мозга не прослеживают определенных закономерностей при исследуемых сроках алкоголизации.

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что нарушения отдельных нейромедиаторных систем головного мозга, которые характерны для длительной алкоголизации, начинают проявляться уже при непродолжительных сроках хронической алкогольной интоксикации. В первую очередь это касается снижения уровня дофамина и норадреналина в таламической области и стволе мозга. Нарушение состояния серотонинергической системы при субхронических сроках алкоголизации проявляется только в коре больших полушарий, тогда как выраженных изменений ГАМК-ергической системы при этом не отмечается.

### **Нейромедиаторные системы головного мозга крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома**

Характеризуя патогенетический механизм, лежащий в основе алкогольного поражения нервной системы, необходимо отметить следующее: во-первых, это алиментарный дефицит веществ, необходимых для нормального функционирования центральных и периферических нервных структур, что достаточно ярко выражено при злоупотреблении алкоголем; во-вторых, при хронической алкогольной интоксикации и абстинентном синдроме нарушается функционирование основных нейромедиаторных систем головного мозга.

Злоупотребление алкоголем сопровождается алиментарным дефицитом белков, витаминов и ряда других веществ. Наиболее значимым для ЦНС при этом является недостаток тиамина [90, 91]. Его дефицит приводит к снижению активности тиаминпирофосфатзависимых ферментов, которые принимают участие в метаболизме углеводов, обмене этанола, а также синтеза ряда нейромедиаторных аминокислот, в частности ГАМК. Вероятнее всего, именно влияние алкоголя на нейрохимические процессы головного мозга является основой развития синдрома зависимости. На это указывают результаты исследований ряда авторов, в которых отмечается роль нарушений функционального состояния катехоламиновой системы мозга в механизмах формирования алкогольной интоксикации [88, 92, 93]. Длительное употребление алкоголя приводит к постепенному истощению запасов нейромедиаторов в структурах головного мозга, что в свою очередь сопровождается



не только клиническими проявлениями, но и метаболическими нарушениями во многих органах и тканях организма [94, 95].

Однако в большинстве исследований в области нейромедиаторных нарушений при алкоголизме авторы ограничиваются рассмотрением функционального состояния лишь некоторых систем (чаще всего дофаминергической) и, как правило, игнорируют функциональную и метаболическую специализацию головного мозга. Учитывая тесную взаимосвязь нейрохимических процессов в ЦНС, логично предположить, что нарушения функционирования одной из них приведут к изменению состояния других. Принимая во внимание неоднозначность результатов о нарушениях нейромедиации в головном мозге при алкогольном абстинентном синдроме, данное исследование представляется весьма актуальным.

В наших экспериментах форсированная алкоголизация в течение 5 дней (2-я группа) не приводила к существенным изменениям концентраций исследованных нейромедиаторов, а также нейромедиаторных аминокислот в изученных отделах головного мозга крыс (табл. 5.4-5.5). В коре больших полушарий единственным изменением было увеличение содержания глутамата (на 55%;  $p < 0,001$ ), а в стволе мозга животных 2-й экспериментальной группы – снижение концентрации триптофана (на 30%;  $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем. В мозжечке при этом статистически значимо возрастал уровень норадреналина.

Алкогольный абстинентный (постинтоксикационный) синдром длительностью одни сутки сопровождался более выраженными нейромедиаторными изменениями, чем в предыдущей экспериментальной группе. В коре больших полушарий на фоне стабильного содержания норадреналина и ГАМК отмечались нарушения такового у компонентов дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем. У животных 3-й группы установлен достаточно существенный рост уровней дофамина (на 70%;  $p < 0,001$ ) и серотонина (на 95%;  $p < 0,001$ ). Одновременно с этим регистрировалось повышение содержания 5-окситриптофана (на 49%;  $p < 0,004$ ), а также 5-оксииндолуксусной кислоты (на 70%;  $p < 0,009$ ). Кроме того, в коре больших полушарий у животных 3-й группы отмечался рост концентрации глутамата.



Особого внимания при суточном алкогольном постинтоксикационном синдроме заслуживает рост концентрации глутамата, выявленный как в коре больших полушарий, так и в стволе головного мозга, причем в стволовой части он был замечен уже через 3 часа после отмены алкоголя (табл. 5.4). Имеются литературные данные об участии так называемого «глутаматергического фактора» в механизмах формирования алкогольного абстинентного синдрома [201].

Таблица 5.4. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в стволе головного мозга крыс при алкогольном абстинентном синдроме

| Показатель      | Экспериментальные группы   |                            |                             |                            |                            |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                 | 1-я<br>(контроль)          | 2-я<br>(ААС 3 ч)           | 3-я<br>(ААС 1 сут.)         | 4-я<br>(ААС 3 сут.)        | 5-я<br>(ААС 7 сут.)        |
| Дофамин         | 0,541<br>(0,477; 0,629)    | 0,467<br>(0,429; 0,514)    | 0,813<br>(0,711; 0,918)*    | 0,426<br>(0,387; 0,576)    | 0,361<br>(0,299; 0,496)*   |
| 3,4-ДОФУК       | 0,189<br>(0,159; ,201)     | 0,193<br>(0,179; 0,224)    | 0,165<br>(0,129; 0,207)     | 0,282<br>(0,195; 0,318)*   | 0,43<br>(0,359; 0,422)*    |
| ГВК             | 0,316<br>(0,286; 0,340)    | 0,27<br>(0,232; 0,306)     | 0,289<br>(0,271; 0,318)     | 0,203<br>(0,169; 0,227)*   | 0,317<br>(0,254; 0,327)    |
| Норадреналин    | 1,952<br>(1,829; 2,067)    | 2,217<br>(2,014; 2,312)    | 2,008<br>(1,918; 2,072)     | 1,294<br>(1,242; 1,605)*   | 1,264<br>(1,194; 1,287)*   |
| 5-окситриптофан | 0,387<br>(0,353; 0,406)    | 0,413<br>(0,318; 0,427)    | 0,297<br>(0,128; 0,216)     | 0,216<br>(0,188; 0,243)    | 0,399<br>(0,376; 0,426)    |
| Серотонин       | 0,791<br>(0,709; 0,820)    | 0,709<br>(0,691; 0,726)    | 0,323<br>(0,297; 0,467)*    | 0,656<br>(0,627; 0,723)    | 0,646<br>(0,614; 0,726)    |
| 5-ОИУК          | 0,655<br>(0,611; 0,681)    | 0,577<br>(0,517; 0,643)    | 0,7<br>(0,644; 0,943)*      | 0,282<br>(0,244; 0,314)*   | 0,469<br>(0,459; 0,501)    |
| ГАМК            | 1440,3<br>(1378,2; 1511,1) | 1393,2<br>(1306,4; 1448,7) | 981,3<br>(894,3; 1043,1)*   | 1369,5<br>(1098; 1400,7)   | 1599,2<br>(1543,1; 1607,2) |
| Глутамат        | 4623,4<br>(4433,4; 4690,9) | 4831,7<br>(4788,4; 4894,3) | 6722,9<br>(6405,3; 6808,6)* | 4413,5<br>(4368,6; 4520,5) | 4398,6<br>(4380,4; 4406,4) |
| Аспаргат        | 568,6<br>(544,1; 632,1)    | 600,3<br>(531; 614,7)      | 574,1<br>(527,7; 604,8)     | 401,2<br>(354,2; 449,7)*   | 578,8<br>(512,7; 612,7)    |
| Глицин          | 3488,8<br>(3394; 3600,8)   | 3159,4<br>(3018,4; 3190,5) | 3177,5<br>(3122,5; 3249,4)  | 3279,2<br>(3144,7; 3297,4) | 3188<br>(3004,2; 3294,3)   |
| Триптофан       | 24,47<br>(19,69; 26,66)    | 17,29<br>(14,21; 19,06)*   | 19,58<br>(15,86; 24,06)     | 20,11<br>(17,03; 21,59)    | 20,6<br>(19,78; 24,13)     |

Возбуждающий эффект данной аминокислоты обусловлен формированием состояния повышенной чувствительности NMDA-рецепторов, для которых она является биогенным лигандом. При абстинентном синдроме происходит массивное высвобождение глутамата и его повреждающее действие на нервную ткань.

В стволе головного мозга к концу первых суток абстинентного синдрома отмечалось увеличение концентрации дофамина (на 44%;  $p < 0,004$ ), а также снижение уровня серотонина (в 2,1 раза) и его предшественника – 5-окситриптофана (на 45%;  $p < 0,02$ ).

Кроме того, в стволе головного мозга животных 3-й экспериментальной группы регистрировалось снижение концентрации ГАМК (на 26%;  $p < 0,03$ ), что, наряду с нейротоксическим эффектом глутамата, может рассматриваться как один из важных факторов в проявлении патохимических эффектов алкоголя на ЦНС.

В таламической области при суточном абстинентном синдроме отмечались достаточно существенные изменения показателей нейромедиации (табл. 5.5). Наряду с ростом содержания дофамина (на 38%;  $p < 0,001$ ) регистрировалось снижение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной (на 29%;  $p < 0,009$ ) и гомованилиновой кислот (на 32%;  $p < 0,006$ ). Снижение уровня серотонина в данных экспериментальных условиях сопровождалось падением содержания его метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты. Таким образом, в таламической области при суточном алкогольном абстинентном синдроме были обнаружены признаки замедления оборота дофамина: рост концентрации самого нейромедиатора сопровождался снижением уровней его метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот.

К концу первых суток алкогольной абстиненции нарастали нейромедиаторные нарушения и в мозжечке. У особей 3-й группы в данном регионе мозга снижалось содержание дофамина при повышении уровня его метаболита – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты. На этом фоне увеличивалась концентрация норадреналина, которая превышала значения в первой и второй экспериментальных группах. Содержание серотонина не изменялось, а уровень 5-оксииндолуксусной кислоты снижался. В мозжечке через сутки после отмены алкоголя отмечалось статистически значимое снижение содержания нейроактивных аминокислот – ГАМК, глицина и аспартата.

Увеличение сроков алкогольного абстинентного синдрома до 3-х суток (4-я группа) несколько нормализовало содержание

изученных нейромедиаторов в коре больших полушарий. На фоне сохраненного (в сравнении с предыдущей экспериментальной группой) увеличения концентрации дофамина (на 48%;  $p < 0,001$ ), а также роста содержания гомованилиновой кислоты (на 51%;  $p < 0,001$ ) и норадреналина (на 34%;  $p < 0,001$ ), концентрации серотонина и ГАМК не отличались от контроля.

Нейромедиаторные изменения, выявленные в коре при алкогольном абстинентном синдроме длительностью трое суток, согласуются с классическими представлениями о развитии этого патологического состояния. Согласно этим представлениям, при прекращении приема алкоголя формируется усиленный кругооборот катехоламинов, прежде всего дофамина, в головном мозге, что обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома [97, 98].

В стволе головного мозга животных 4-й экспериментальной группы отмечался некоторый рост количества нейромедиаторных нарушений в сравнении с предыдущей группой (табл. 5.5). На фоне нормального содержания дофамина регистрировалось увеличение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной, и снижение уровня гомованилиновой кислот (на 36%;  $p < 0,002$ ).

Кроме того, в патохимические механизмы алкогольного постинтоксикационного состояния в стволе мозга на данной стадии вовлекалась серотонинергическая нейромедиаторная система. При неизменном уровне самого нейромедиатора сниженными регистрировались концентрации его предшественника – 5-окситриптофана (на 43%;  $p < 0,001$ ) и уровень продукта метаболизма – 5-оксииндолуксусной кислоты (на 58%;  $p < 0,001$ ). У животных данной группы снижался также уровень аспартата (на 30%;  $p < 0,001$ ) в сравнении с контролем. Это изменение, наряду с описанным выше нейротоксическим действием глутамата, может рассматриваться в качестве одного из ключевых факторов, способствующих формированию клинических признаков алкогольного абстинентного синдрома.

В таламической области при алкогольном постинтоксикационном состоянии длительностью трое суток отмечалось снижение концентраций гомованилиновой (в 1,5 раза) и 5-оксииндолуксусной кислот (на 34%;  $p < 0,001$ ) в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе.

Таблица 5.5. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в таламической области головного мозга крыс при алкогольном абстинентном синдроме

| Показатель     | Экспериментальные группы   |                            |                             |                             |                             |
|----------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                | 1-я<br>(контроль)          | 2-я<br>(ААС 3 ч.)          | 3-я<br>(ААС 1 сут.)         | 4-я<br>(ААС 3 сут.)         | 5-я<br>(ААС 7 сут.)         |
| Дофамин        | 2,125<br>(1,959; 2,290)    | 1,954<br>(1,642; 2,101)    | 2,938<br>(2,704; 3,008)*    | 1,988<br>(1,904; 2,101)     | 1,828<br>(1,608; 1,875)     |
| 3,4-ДОФУК      | 0,634<br>(0,602; 0,721)    | 0,574<br>(0,504; 0,628)    | 0,439<br>(0,414; 0,506)*    | 0,573<br>(0,528; 0,673)     | 0,658<br>(0,589; 0,971)     |
| ГВК            | 0,396<br>(0,343; 0,473)    | 0,376<br>(0,320; 0,407)    | 0,285<br>(0,244; 0,312)*    | 0,255<br>(0,204; 0,275)*    | 0,752<br>(0,703; 0,847)*    |
| Норадреналин   | 5,35<br>(4,22; 5,78)       | 4,47<br>(4,24; 5,49)       | 5,67<br>(5,57; 6,04)        | 5,0<br>(4,79; 5,39)         | 4,73<br>(4,56; 5,44)        |
| 5окситриптофан | 0,293<br>(0,273; 0,353)    | 0,263<br>(0,201; 0,276)    | 0,246<br>(0,213; 0,277)     | 0,315<br>(0,264; 0,3440)    | 0,259<br>(0,203; 0,277)     |
| Серотонин      | 0,201<br>(0,168; 0,313)    | 0,222<br>(0,175; 0,263)    | 0,109<br>(0,101; 0,121)*    | 0,146<br>(0,138; 0,197)     | 0,104<br>(0,099; 0,109)*    |
| 5-ОИУК         | 0,288<br>(0,258; 0,310)    | 0,217<br>(0,169; 0,246)    | 0,156<br>(0,114; 0,181)*    | 0,172<br>(0,143; 0,179)*    | 0,167<br>(0,146; 0,177)*    |
| ГАМК           | 2850,5<br>(2741,1; 2879,7) | 3166,8<br>(3109,4; 3400,7) | 2648,6<br>(2403,4; 2891)    | 3060,9<br>(3004,2; 3268,4)  | 2950,8<br>(2868,5; 3117,2)  |
| Глутамат       | 3035,1<br>(2988,0; 3096,1) | 2991,7<br>(2844,1; 3105,4) | 2649,5<br>(2497,6; 2703,1)  | 2600,2<br>(2549,4; 26873,1) | 1979,5<br>(1907,2; 2213,8)* |
| Аспаргат       | 759,4<br>(725,1; 800,1)    | 785,6<br>(769,5; 841,4)    | 1075,4<br>(1007,1; 1104,4)* | 696,8<br>(677,2; 749,6)     | 659,7<br>(544,1; 794,3)     |
| Глицин         | 1227,6<br>(1171,5; 1281,1) | 1057,6<br>(946,5; 1126,8)  | 890,0<br>(794; 909,7)*      | 1046,5<br>(9994,8; 1087,1)  | 1121,2<br>(1094,4; 1217,4)  |
| Триптофан      | 12,29<br>(10,27; 14,19)    | 11,1<br>(9,07; 13,45)      | 13,33<br>(11,97; 16,35)     | 14,06<br>(13,87; 14,27)     | 13,0<br>(11,75; 14,06)      |

В мозжечке через трое суток после отмены алкоголя оставалось сниженным содержание дофамина при нормальном функциональном состоянии серотонинергической системы. При этом нарушалось соотношение между тормозными и возбуждающими аминокислотами, что проявлялось в повышении уровня первых (ГАМК и глицина) и снижении содержания вторых (аспаргат).

Алкогольный абстинентный синдром длительностью 7 суток характеризуется определенной нормализацией содержания изученных нейромедиаторов в коре больших полушарий. На фоне сниженной концентрации 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (в 1,8 раза) отмечалось увеличение содержания норадреналина (в 2 раза) и триптофана (на 43%;  $p < 0,001$ ).

В стволе головного мозга при 7-суточном абстинентном синдроме установлено изменение концентрации компонентов катехоламиновой системы в сравнении с контролем (табл. 5.4). Это проявлялось падением концентрации дофамина и норадреналина. Несмотря на нормальное содержание серотонина в стволе, уровень 5-оксииндолуксусной кислоты был снижен по сравнению с таковым в контрольной группе на 28% ( $p < 0,05$ ).

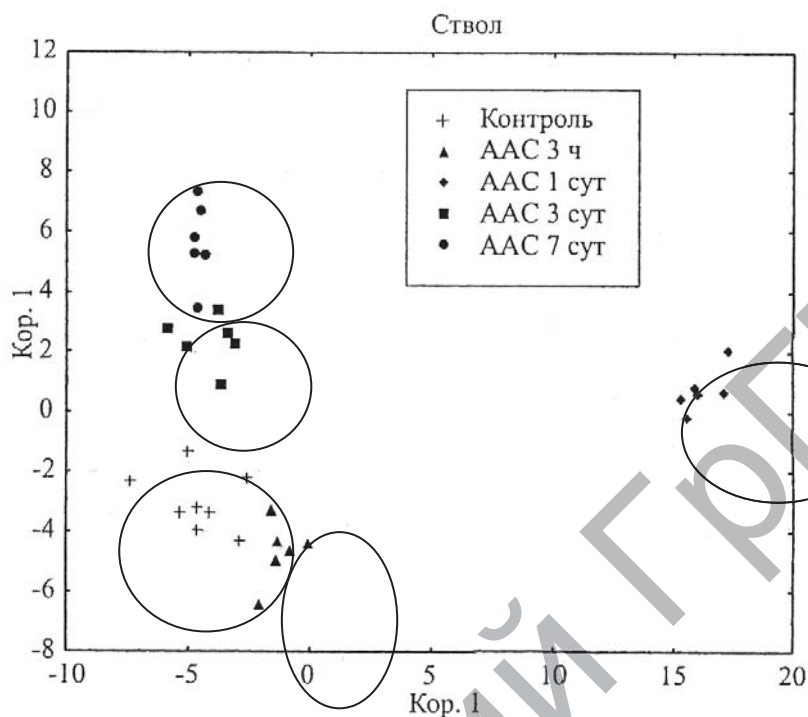
В таламической области у животных 5-й экспериментальной группе на фоне неизмененного содержания дофамина и норадреналина отмечалось снижение концентрации серотонина (на 33%;  $p < 0,001$ ) и его метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты (на 33%;  $p < 0,001$ ). Кроме того, в данном регионе мозга при 7-суточном абстинентном синдроме отмечены рост уровня гомованилиновой кислоты, а также снижение содержания глутамата ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой (табл. 5.5).

В качестве дополнительного метода статистической обработки с целью демонстрации разграничения экспериментальных групп по всему кругу исследованных показателей в стволе головного мозга при ААС был использован пошаговый дискриминантный анализ (рис. 5.4). Выбор региона ЦНС для интегральной оценки нейромедиации при алкогольном абстинентном синдроме был обусловлен преимущественной локализацией здесь так называемой «системы подкрепления», участвующей в патохимических механизмах формирования проявлений ААС. Результаты, отраженные на рис. 5.4, показывают, что наиболее существенные нарушения содержания исследованных нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот наблюдались спустя одни сутки после прекращения введения алкоголя. Некоторая нормализация показателей на третьей сутки алкогольного абстинентного синдрома сменялась их повторным смещением по отношению к контрольной группе к концу недельной абстиненции.

Недельный ААС сопровождался выраженными нейромедиаторными отклонениями в мозжечке экспериментальных животных. У особей 5-й группы оставался сниженным уровень дофамина на фоне увеличения содержания его метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. При этом концентрация норадреналина и серотонина превышала значения



в контрольной группе. Содержание тормозных аминокислот – ГАМК и глицина – было повышено, а уровень возбуждающих аминокислот значительно снизился.



**Рисунок 5.4. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей нейромедиации в стволе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент в динамике алкогольного абстинентного синдрома**

Таким образом, на высоте наибольших проявлений алкогольного абстинентного синдрома (первые сутки) в изученных отделах головного мозга отмечалось повышение содержания дофамина, которое нормализовалось к концу недельного срока. ААС длительностью трое суток на фоне относительной нормализации показателей нейромедиации в коре больших полушарий и таламической области мозга сопровождался снижением содержания норадреналина в стволе. Недельная алкогольная абстиненция приводила к разнонаправленным сдвигам содержания норадреналина в коре больших полушарий и стволе, что указывает на серьезную дезорганизацию механизмов, регулирующих нейромедиацию, в отдаленные сроки алкогольного абстинентного синдрома.



## ГЛАВА 6

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Алкоголизм и последствия злоупотребления алкоголем находятся в сфере внимания исследователей уже многие годы. Это определяется широкой распространенностью данной патологии, ее многочисленными отрицательными последствиями. Недостаточный объем точных научных сведений, касающихся патогенеза алкоголизма, методов ранней диагностики и профилактики, трудности терапевтического воздействия порождают необходимость дальнейшего целенаправленного и детального его изучения.

Исследования патогенеза алкоголизма с использованием разнообразных методологических подходов обуславливают возможность выявления существенных биологических факторов заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, изменений в сфере модуляции и медиации нервных импульсов в ЦНС и др. Подобный комплексный подход позволяет более дифференцированно оценить вклад тех или иных систем организма в развитие патологического процесса [99].

Среди множества форм алкоголизации в человеческой популяции наиболее часто встречается прерывистый прием алкоголя, который можно рассматривать как чередование более или менее длительных периодов алкогольной интоксикации и отмены его потребления. Прерывистую алкогольную интоксикацию (ПАИ) следует рассматривать как новое клиническое состояние алкогольной болезни с учетом выраженных клинических и патохимических симптомов абстиненции [100].

Моделирование подобных ситуаций проводилось и ранее, но в последнее время экспериментальные модели прерывистой алкогольной интоксикации получили более широкое распространение. Классический пример модели прерывистой алкоголизации – формирование алкогольного абстинентного синдрома по Майхровичу. Данная модель предполагает интрагастральное введение растворов этанола в дозе 5 г/кг в сутки в течение 5 дней. Забой животных проводят через 1 час и 1,

3 и 7 суток от последнего введения этанола [101]. Многочисленные модификации этой модели, предусматривающие многократное повторение эпизодов отмены этанола и алкоголизации, подтверждают факты возрастания чувствительности организма к эффектам абстиненции при повторных периодах введения этанола.

Ряд авторов при исследовании поведенческих эффектов прерывистого режима введения этанола подвергали крыс трем циклам 5-дневной алкоголизации 7% раствором этанола, который вводили внутрибрюшинно [102]. В других экспериментах схема алкоголизации была такова: в течение 21 дня животным внутрибрюшинно вводили этанол в дозе 2 г/кг, после чего следовала неделя отмены, потом снова вводили этанол [103]. Алкогольная интоксикация использовалась с целью изучения данного режима на эффект предпочтения этанола у крыс. Оказалось, что многократное употребление этанола и повторяющиеся периоды отмены у этанол-предпочитающих крыс приводят к алкоголь-депривационному эффекту, характеризующемуся употреблением больших количеств алкоголя. Очевидно, что повторяющиеся периоды отмены 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. В целом они усиливали и преодолевали так называемый «kindling-синдром», вызванный отменой этанола, одним из проявлений которого является повышенная судорожная активность.

Моделирование такого многофакторного заболевания, как алкоголизм, в эксперименте на животных представляет значительную проблему. Существенным фактором, способствующим формированию и развитию этого состояния в человеческой популяции, является социальный аспект, моделирование которого на животных не представляется возможным. В то же время этиловый алкоголь при однократном введении является активным веществом с широким спектром фармакологической активности и оказывает схожее действие на организм как человека, так и животных. Развитие специфических фармакологических и токсических эффектов алкоголя зависит в

первую очередь от активности энзиматических, нейромедиаторных, а также гормональных систем организма, которые определяют поведение и реакцию особи на вводимый алкоголь. Таким образом, биологическая основа хронического действия алкоголя на организм человека и животных в основном является идентичной и может стать основой моделирования в эксперименте. Прогресс в понимании механизмов патогенеза алкоголизма в значительной степени зависит от адекватности выбранных моделей, используемых для изучения данных механизмов [104].

Показателем отношения экспериментальных животных к алкоголю является добровольное его потребление в условиях, при которых им предоставлена возможность выбора раствора этанола и воды. Большое значение при этом приобретает оценка количества потребляемых жидкостей. Наиболее распространенный способ его оценки – предоставление животным, находящимся в индивидуальных клетках, двух поилок – одной с раствором этанола, другой с – водой. В зависимости от условий эксперимента производят замер потребления жидкостей за сутки или другой промежуток времени [105].

Значительные различия в количестве потребляемого алкоголя наблюдаются у животных разного пола. Самки крыс потребляют большие количества алкоголя, чем самцы. В то же время потребление алкоголя значительно уменьшается в период экструса. Высокий уровень потребления этанола самками при этом объясняют значительным уровнем у них его метаболизма. Отмечено, что процесс формирования влечения к алкоголю быстрее протекает у самцов крыс, но по количеству потребления этанола более значительно выражен у самок. При повторном предоставлении этанола после его отмены восстановление первоначального количества потребления происходит у самок быстрее и выражено больше, чем у самцов [106].

При изучении процессов формирования влечения к алкоголю и психической зависимости целесообразнее использовать этанол в концентрациях, которые охотно поглощались бы экспериментальными животными и обеспечивали поступление достаточно высоких его доз в организм. В этом отношении заслуживают внимания результаты исследований [107], показавшие, что при предоставлении крысам

на выбор четырех концентраций этанола (3%, 6%, 12% и 24%) наибольшее количество крыс потребляли 12% раствор. Следует подчеркнуть, что 15% концентрация этанола является оптимальной 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. Максимально возможные для данных условий концентрации (15% раствор) в меньшей степени, чем более низкие (5-10%), удовлетворяют потребности животных в воде, и тогда оцениваемое по характеру потребления раствора этанола влечение к алкоголю выступает в более «чистом» виде [108].

Другой, чрезвычайно важной методической проблемой, возникающей при выборе условий моделирования хронического алкоголизма, является создание условий формирования и проявления физической зависимости от этанола. Ее проявления можно наблюдать у разных видов животных не в условиях свободного выбора между раствором спирта и водой, а при введении им алкоголя. Формирование физической зависимости при этом изучалось на крысах [109], шимпанзе и макаках-резус [110].

Длительное потребление алкоголя приводит к функциональным и морфологическим изменениям практически всех органов и систем организма [111]. Так, значительные изменения наблюдаются в функциях нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем. Происходит нарушение функции печени, имеются значительные изменения в белковом, липидном и углеводном обмене [112]. Таким образом, при длительном потреблении алкоголя развивается особый комплекс психических и соматических патологических изменений, то есть формируются признаки хронического алкоголизма. Экспериментальная модель данного заболевания

необходима для изучения патогенетических основ этой патологии, а также отбора и изучения фармакологических веществ, пригодных для ее профилактики и лечения. Такие патологические изменения можно получить у животных только в том случае, если в их организм будут поступать большие количества алкоголя в течение длительного времени [113].

В экспериментальной наркологии известно несколько способов моделирования хронической алкогольной интоксикации, а также алкогольного абстинентного синдрома. Различия между ними заключаются в способах введения этанола, дозах, а также сроках алкоголизации и отмены [114]. Недостатками данных моделей является длительность, использование, как правило, больших количеств этанола, высокая смертность экспериментальных животных, а также в случае воспроизведения абстиненции – исследование сугубо постинтоксикационных нарушений метаболизма. Очевидно, что моделирование именно ситуации прерывистой алкоголизации является довольно близким отображением реальных условий прерывистого употребления алкоголя в человеческой популяции и может быть использовано в изучении данной разновидности алкогольной болезни.

На основании анализа литературных данных и собственного опыта работы в экспериментальной наркологии нами разработана и апробирована новая модель прерывистой алкогольной интоксикации, описание которой приведено в главе 2. Это позволило изучить спектр метаболических нарушений, а также их тканевые особенности при прерывистом режиме алкоголизации.

### **Нейромедиаторные нарушения в головном мозге и их коррекция при прерывистой алкогольной интоксикации**

С целью изучения влияния прерывистой алкоголизации на состояние основных нейромедиаторных систем, а также содержания некоторых нейрогенных аминокислот нами исследованы эффекты ПАИ на данные компоненты в коре больших полушарий, таламической области, стволе, а также в мозжечке головного мозга. Коррекция выявленных нейромедиаторных нарушений проводилась с использованием композиций аминокислот – «Тавамин», «Нейрамин» и «Тритарг».

В эксперименте по моделированию и коррекции ПАИ



использованы 40 животных, которые были разделены на пять равных групп. Особям 1-й группы (контроль) внутривенно дважды в сутки вводили воду в течение 28 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 два раза в сутки (суточная доза 500 мг/кг массы тела). Такие циклы повторяли 4 раза. Животным в 4-й 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. Животным 5-й группы 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 четырежды.

Эффекты ПАИ на нейромедиаторные системы и содержание некоторых нейроактивных аминокислот определялись отделом головного мозга, что вполне естественно объясняется их морфофункциональной разнородностью. В коре больших полушарий головного мозга ПАИ приводила к значительному (на 56%;  $p < 0,05$ ) снижению уровня гомованилиновой кислоты, что может указывать на угнетение функциональной активности дофаминергической нейромедиаторной системы в данных экспериментальных условиях (табл. 6.1). Значение других исследованных показателей в данном регионе головного мозга при этом не изменялось. «Тавамин» нормализовал содержание гомованилиновой кислоты в данном регионе головного мозга, понижал уровень аспартата, увеличивал содержание ГАМК и глицина в сравнении со 2-й группой (ПАИ). Эффекты «Нейрамина» в коре больших полушарий отличались от таковых у «Тавамина». Введение данной аминокислотной композиции на фоне ПАИ сопровождалось увеличением содержания



5-окситриптофана, серотонина и 5-ОИУК в сравнении с 1-й и 2-й экспериментальными группами (табл. 6.1). Данные изменения указывают на повышение функциональной активности серотонинергической системы, которая, очевидно, связана не только с доступностью предшественника, так как уровень триптофана при этом не повышался. «Нейрамин» снижал содержание аспартата в сравнении со 2-й группой и повышал концентрацию глутамата в сравнении с контролем (табл. 6.1). «Тритарг» в коре больших полушарий нормализовал содержание ГВК, а также снижал, в сравнении со 2-й группой, уровень аспартата.

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

Примечания – 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  $Me (25; 75\%)$

В таламической области ПАИ не оказывала существенного влияния на уровни катехоламинов, их предшественников и метаболитов.

В то же время прерывистая алкогольная интоксикация приводила к повышению содержания 5-окситриптофана в данном отделе мозга при стабильном уровне серотонина и его основного метаболита – 5-ОИУК. Предполагаемой причиной такого повышения может быть угнетение декарбоксилирования ароматических аминокислот. Все три исследуемые композиции аминокислот предотвращали повышение уровня 5-окситриптофана.

В стволе головного мозга ПАИ сопровождалась повышением уровня дофамина при неизменной концентрации его метаболитов – ГВК и 3,4-ДОФУК (табл. 6.2). Функциональное состояние норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической нейромедиаторных систем, а также уровни исследованных нейрогенных аминокислот в данном регионе мозга в условиях прерывистой алкоголизации не менялись.

Это, с одной стороны, может указывать на снижение функциональной активности дофаминергической системы в стволе головного мозга, что реализуется изменением соотношения активной и относительно неактивной части пула медиатора в пресинаптических окончаниях. Все три вводимые композиции аминокислот нормализовали уровень дофамина в стволовой части головного мозга, но наибольший эффект при этом проявляется у «Тритарга».

В мозжечке ПАИ не вызывала статистически значимых изменений определяемых показателей. «Тавамин», и в большей степени «Нейрамин», повышали функциональную активность дофаминергической системы в данном регионе ЦНС. Введение «Тавамина» сопровождалось также повышением уровня ГАМК в большей степени, чем в 1-й и 2-й экспериментальных группах, в то время как «Тритарг» повышал содержание ГАМК и снижал уровень аспартата в сравнении с группой ПАИ.

Таким образом, прерывистая алкогольная интоксикация вызывает дисбаланс в функционировании дофаминергической системы, а также в соотношении тормозных и возбуждающих аминокислот, степень выраженности которых определяется регионом ЦНС.

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<br>контроль             | 2-я<br>ПАИ                  | 3-я<br>ПАИ +<br>«Тавамин»  | 4-я<br>ПАИ+<br>«Нейрамин»  | 5-я<br>ПАИ+<br>«Тритарг»   |
| Дофамин         | 0,326<br>(0,283; 0,734)     | 1,004<br>(0,648; 1,216)*    | 0,427<br>(0,615; 0,786)    | 0,491<br>(0,434; 0,647)#   | 0,409<br>(0,346; 0,507)#   |
| 3,4-ДОФУК       | 0,35<br>(0,278; 0,367)      | 0,404<br>(0,356; 0,434)     | 0,421<br>(0,351; 0,446)    | 0,392<br>(0,354; 0,403)    | 0,419<br>(0,361; 0,426)    |
| ГВК             | 0,372<br>(0,325; 0,388)     | 0,411<br>(0,347; 0,417)     | 0,428<br>(0,377; 0,444)    | 0,399<br>(0,361; 0,412)    | 0,433<br>(0,354; 0,437)    |
| Норадреналин    | 5,95<br>(2,9; 7,25)         | 5,05<br>(4,59; 9,07)        | 6,68<br>(4,67; 7,52)       | 5,79<br>(5,22; 6,31)       | 6,02<br>(5,24; 6,73)       |
| Триптофан       | 23,8<br>(22,4; 37,1)        | 26,9<br>(25,3; 37,7)        | 26,1<br>(23,7; 29,7)       | 28,7<br>(25,9; 32,4)       | 26,1<br>(23,2; 27,2)       |
| 5-окситриптофан | 0,093<br>(0,078; 0,099)     | 0,133<br>(0,087; 0,145)     | 0,143<br>(0,097; 0,145)    | 0,131<br>(0,076; 0,134)    | 0,142<br>(0,098; 0,156)    |
| Серотонин       | 2,33<br>(1,69; 2,94)        | 2,96<br>(2,39; 3,66)        | 2,67<br>(2,38; 2,9)        | 3,07<br>(2,85; 3,31)       | 2,77<br>(2,26; 3,02)       |
| 5-ОИУК          | 4,58<br>(3,7; 5,13)         | 5,83<br>(4; 6,66)           | 5,04<br>(4,04; 6,08)       | 5,26<br>(5,02; 7,21)*      | 5,49<br>(3,7; 7)           |
| Аспаргат        | 4411,4<br>(3734,3; 5825,3)  | 4252,2<br>(3812,9; 5207,8)  | 3661,9<br>(3453,1; 4222,7) | 4153,6<br>(3774,7; 4638,8) | 4076,6<br>(4045; 4657,4)   |
| Глутамат        | 8108,6<br>(7672,1; 10305,1) | 8105,5<br>(7644,7; 11556,2) | 8084,4<br>(7715; 8454,9)   | 8470,2<br>(7904,8; 9167,8) | 9030,1<br>(8762,7; 9499,5) |
| ГАМК            | 1806,3<br>(1273; 2098,7)    | 1789,9<br>(1650,5; 2418,2)  | 1827,6<br>(1648; 2301,5)   | 1765<br>(1554,8; 1914,1)   | 1960,2<br>(1710,1; 2321,9) |

Все три исследуемые аминокислотные композиции обладают способностью препятствовать развитию этих нарушений, причем данный эффект в отношении системы тормозных и возбуждающих аминокислот более выражен при введении «Нейрамина» и «Тритарга», а в отношении серотонинергической системы – при введении только «Нейрамина».

### **Коррекция метаболических нарушений в периферических тканях при прерывистой алкогольной интоксикации**

Для оценки влияния ПАИ на метаболические процессы в периферических тканях нами исследовано содержание ряда биохимических показателей в крови, а также в ткани печени в условиях прерывистой алкогольной интоксикации.

Прерывистая алкогольная интоксикация сопровождалась определенными изменениями содержания ряда биохимических параметров в крови (табл. 6.3). При этом снижалось содержание мочевины (на 38%;  $p < 0,01$ ) и креатинина (на 16%;  $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем. В то же время отмечалось повышение уровня глюкозы, а также активности креатинкиназы. На активацию процессов ПОЛ при ПАИ указывало статистически значимое увеличение в крови содержания диеновых конъюгатов (на 64%;  $p < 0,001$ ) и МДА (в 4,6 раза).

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

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

Подтверждением активизации свободнорадикальных процессов в организме при ПАИ является также повышение уровня ДК в печени у особей 2-й группы в сравнении с контролем (табл. 6.4). Снижение содержания витамина Е в печени при ПАИ свидетельствовало об угнетении деятельности

системы антиоксидантной защиты в данных экспериментальных условиях (табл. 6.4).

Прерывистая алкогольная интоксикация сопровождалась активацией одного из ферментов цикла трикарбоновых кислот – СДГ, а также ряда ферментов катаболизма ГАМК – ГАМК-Т и ЯПА-ДГ в печени экспериментальных животных (табл. 6.4). Это указывало на повышение скорости данного метаболического пути и его ответвления на фоне прерывистой алкоголизации.

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

Введение «Нейрамина» на фоне ПАИ (4-я группа) приводило также к ряду корректирующих эффектов на изученные биохимические показатели. В крови данная смесь оказывала нормализующее действие на содержание мочевины и креатинина, а также на активность креатинкиназы (табл. 6.3).

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



В то же время «Нейрамин» не оказывает корректирующего влияния на содержание диеновых конъюгатов и МДА. На фоне введения «Нейрамина» в крови также снижался уровень витамина Е. В печени данная корректирующая смесь оказывала эффект на активность СДГ, ГАМК-Т и ЯПА-ДГ (табл. 6.4).

«Тритарг» оказывал выраженный корректирующий эффект на целый ряд биохимических параметров, измененных при ПАИ (5-я группа). Так, в крови данная аминокислотная смесь нормализовала содержание мочевины, креатинина, глюкозы, ДК, МДА и активность КК (табл. 6.3). В то же время введение «Тритарга» статистически значимо повышало активность ЛДГ и снижало уровень витамина Е. В печени данная смесь оказывала корректирующий эффект в отношении активности ЯПА-ДГ и содержания диеновых конъюгатов (табл. 6.4).

Таким образом, прерывистая алкогольная интоксикация представляет собой новое экспериментальное состояние алкоголизма. Полученные данные о нарушении нейромедиации в разных отделах головного мозга, а также метаболические сдвиги в периферических тканях при ПАИ способствуют расшифровке механизмов формирования алкогольной интоксикации.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Разводовский, Ю. Е. Оценка пропорции связанной с алкоголем смертности в структуре общей смертности в Беларуси / Ю. Е. Разводовский // Вопросы наркологии. – 2013. – № 1. – С. 81–88.
2. Смертность больных наркоманией. Анализ данных федерального статистического наблюдения / Н. Н. Иванец [и др.] // Вопросы наркологии. – 2008. – № 3. – С. 105–118.
3. Иванов, В. П. О мобильности и концентрации сил на борьбу с наркопреступностью и обеспечение антинаркотической безопасности России // В. П. Иванов // Наркология. – 2014. – № 2. – С. 11–15.
4. Региональные особенности наркологической ситуации в Республике Беларусь / В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2012. – 168 с.
5. Немцов, А. В. Годичный тренд алкогольных отравлений и психозов / А. В. Немцов, Б. В. Изаровский, А. В. Сахаров // Наркология. – 2014. – № 1. – С. 25–29.
6. Злокачественный алкоголизм: особенности формирования и клинические варианты / Л. В. Веретило [и др.] // Наркология. – 2014. – № 2. – С. 42–61.
7. Сиволап, Ю. П. Алкогольные расстройства: мишени и средства терапии // Ю. П. Сиволап // Наркология. – 2014. – № 3. – С. 34–38.
8. Скворцов, Ю. И. Патогенез алкогольной висцеропатии / Ю. И. Скворцов, Л. Ф. Панченко // Вопросы наркологии. – 1997. – № 3. – С. 85–94.
9. Сиволап, Ю. П. Алкогольное поражение нервной системы: систематика, патогенез, подходы к лечению / Ю. П. Сиволап, В. А. Савченков, М. В. Янушкевич // Наркология. – 2014. – № 2. – С. 52–57.
10. Иванец, Н. Н. Наркология: национальное руководство / Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
11. Чернобровкина, Т. В. Феноменология наркоманического гомеостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии / Т. В. Чернобровкина // Наркология. – 2004. – № 3. – С. 59–68.

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

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

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

15. Судаков, К. В. Гипоталамические нейсмекеры биологических мотиваций как основа формирования алкогольного влечения / К. В. Судаков // Наркология. – 2002. – № 2. – С. 15–30.

16. Зиматкин, С. М. Роль ацетальдегида в патогенезе алкоголизма / С. М. Зиматкин // Наркология. – 2007. – № 12. – С. 91–103.

17. Зиматкин, С. М. Альдегиддегидрогеназы и их роль в патогенезе алкоголизма / С. М. Зиматкин. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2012. – 168 с.

18. Биологические аспекты наркоманий / А. И. Майский [и др.]. – М.: Медицина, 1982. – 256 с.

19. Судаков, С. К. Церебральные механизмы опиатной зависимости / С. К. Судаков, К. В. Судаков // Наркология. – 2003. – № 1. – С. 38–43.

20. Кибитов, А. О. Генетика наркологических заболеваний: клинико-биологический феномен семейной отягощенности / А. О. Кибитов // Наркология. – 2015. – № 2. – С. 53–68.

21. Базян, А. С. Нейрохимические механизмы возникновения потребности, мотивации и целенаправленного поведения / А. С. Базян, А. В. Рогаль // Усп. физиол. наук. – 2015. – Т. 46, № 1. – С. 3–21.

22. Зиматкин, С. М. Окисление алкоголя в мозге / С. М. Зиматкин. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2006. – 200 с.

23. Буров, Ю. В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю. В. Буров, Н. Н. Ведерникова. – М. : 1985. – 240 с.

24. Пятницкая, И. Н. Общая и частная наркология / И. Н. Пятницкая. – М.: Медицина, 2008. – 638 с.

25. Шабанов, П. Д. Активация этанолом механизмов мозгового подкрепления / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев,

Ш. К. Мещеров // Наркология. – 2002. – № 6. – С. 8–11.

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

27. Пивоварчик, М. Н. Изменение дофаминовой, серотониновой и опиоидной нейромедиаторных систем при адаптации мозга крыс к длительному действию этанола / М. Н. Пивоварчик // Укр. биохим. журнал. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 93–97.

28. Бородкина, Л. Е. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система / Л. Е. Бородкина, И. Н. Тгоренков, В. В. Ковтун // Эксперим. и клин. фармакол. – 2002. – Т. 65, № 3. – С. 75–79.

29. Взаимодействие холецистокининовой и дофаминовой систем мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и в условиях отмены алкоголя / Т. В. Проскуракова [и др.] // Нейрохимия. – 2000. – Т. 17, № 2. – С. 115–122.

30. Наследственный алкоголизм: некоторые нейрохимические механизмы / И. П. Анохина [и др.] // Вестник РАМН. – 1999. – Т. 6. – С. 43–47.

31. Проскуракова, Т. В. Функциональная активность  $\alpha_2$ -аренорецепторов у животных с алкогольной зависимостью в период отмены алкоголя / Т. В. Проскуракова, В. А. Шохорова, И. П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2009. – № 3. – С. 60–69.

32. Ward, R. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol – induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse // R. Ward, F. Lallemand, P. Witte // Alcohol Alcohol. – 2009. – Vol.44, № 2. – P. 128–135.

33. Littleton, J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal / J. Littleton // Alcohol Health & Research World. – 1998. – Vol.22. – P. 13–24.

34. Анохина, И. П. Структура и функция  $\alpha_2$  – адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости / И. П. Анохина, Н. Л. Векшина, В. А. Томилин // Наркология. – 2008. – № 1. – С. 22–28.

35. Функциональное состояние рецепторов глутамата при воздействии этанола / С. И. Головкин [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1999. – № 5. – С. 368–374.

36. Albano, E. Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcohol liver disease / E. Albano // Molecular Aspects of Medicine. –

2008. – Vol. 19. – P. 9–16.

37. Increased circulating products of lipid peroxidation in patients with alcoholic liver disease / S. I. Aleynir [et al.] // *Alcoholic Clin. Exs. Res.* – 1998. – Vol. 22. – P. 19–26.

38. Dey, A. Alcohol and oxidative liver injury / A. Dey, A. I. Cederbaum // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 556–574.

39. Северин, Е. С. Биохимия / Е. С. Северин. – М.: ГЭОТАР-МЕДиа, 2009. – 768 с.

40. Мишнев, О. Д. Печень при эндотоксикозах / О. Д. Мишнев, А. И. Щеголев – М.: Из-во РАМН, 2001. – С. 178–185.

41. Yip, W. W. Alcoholic liver disease / W. W. Yip, A. D. Burt // *Semin. Diagn. Pathol.* – 2006. – Vol. 23. – P. 149–160.

42. Сиволап, Ю. П. Поражение печени у больных алкоголизмом / Ю. П. Сиволап // *Наркология.* – 2012. – № 3. – С. 76–83.

43. Alcoholic myopathy: biochemical mechanisms / V. Preedy [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2001. – Vol. 63, № 3. – P. 199–205.

44. Vary, T. Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after withdrawal of alcohol / T. Vary, A. Nairn, C. Lany // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2004. – Vol. 28, № 4. – P. 517–525.

45. Зиновьева, О. Е. Алкогольная миопатия / О. Е. Зиновьева, Б. С. Шенкман // *Неврологический журнал.* – 2007. – № 5. – С. 4–8.

46. Thayer, W.S. Effects of chronic ethanol intoxication on oxidative phosphorylation in rat liver submitochondrial particles / W.S. Thayer, E. Rubin // *The journal biological chemistry.* – 1979. – Vol. 254. – № 16. – P. 7717–7723.

47. Окисляющие этанол и ацетальдегид ферменты мозга при отравлении алкоголем / Ю. Е. Морозов [и др.] // *Вопросы наркологии.* – 2003. – С. 62–73.

48. Влияние этанола на уровень нейропептидов в организме / В. А. Сметанин [и др.] // *Известия Пензенского государственного педагогического университета.* – 2008. – № 14. – С. 49–53.

49. Blum, K. Alcoholism: scientific basis of a neuropsychogenetic disease / K. Blum, M. Trachtenberg // *Int. J. Addict.* – 1988. – Vol. 23, № 8. – P. 781–796.

50. Zimatkin, S. Distribution and kinetics of ethanol metabolism in rat brain / S. Zimatkin , A. Liopo , R. Deitrich / *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22, № 8. – P. 1623-1627.

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

52. Brodie, M. Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro / M. Brodie, S. Shefner , T. Dunwiddie // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 508, № 1. – P. 65–69.

53. Okamoto, T. Hyperpolarization-activated cation current (I<sub>h</sub>) 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. Werner, D. F. Alcohol-induced tolerance and physical dependence in mice with ethanol insensitive alpha-1-GABA<sub>A</sub> receptors / D. F. Werner [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 289–299.

58. 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.

59. Guan, Y. Z. Ethanol blocks long-term potentiation of GABAergic synapses in the ventral tegmental area involving mu-opioid receptors / Y. Z. Guan , J. H. Ye // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 35, № 9. – P. 1841–1849.

60. Sanderson, J. L. Modulation of GABAergic and glutamatergic transmission by ethanol in the developing neocortex: an



in vitro test of the excessive inhibition hypothesis of fetal alcohol spectrum disorder / J. L. Sanderson, L. Donald Partridge // *Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 56, № 2. – P. 541–555.

61. Ethanol enhances GABA-mediated inhibitory postsynaptic transmission on rat midbrain dopaminergic neurons by facilitating GIRK currents / M. Federici [et al.] // *Eur. J. Neurosci*. – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 1369–1377.

62. GABA antagonist and benzodiazepine partial inverse agonist reduce motivated responding for ethanol / S. Rassnick [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1993. – Vol. 17, № 1. – P. 124–130.

63. Ariwodola, O. J. Ethanol potentiation of GABAergic synaptic transmission may be self-limiting: role of presynaptic GABA(B) receptors / O. J. Ariwodola, J. L. Weiner // *J. Neurosci*. – 2004. – Vol. 24, № 47. – P. 10679–10686.

64. Ho, I. K. Effects of barbiturates on GABA system: comparison to alcohol and benzodiazepines / I. K. Ho, S. Yu // *Keio J. Med.* – 1991. – Vol. 40, № 4. – P. 183–186.

65. Ethanol stimulates gamma-aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneuroosomes / P. D. Suzdak [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1986. – Vol. 83, № 11. – P. 4071–4075.

66. Ашмарин, И. П. Нейрохимия / И. П. Ашмарин, П. В. Стукалова. – М.: Ин-т биомедицинской химии РАМН, 1996. – 470 с.

67. Влияние этанола на функциональное состояние ГАМК-А рецепторов / А. И. Головкин [и др.] // *Биохимия*. – 2002. – Т. 67, № 7. – С. 869–881.

68. 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.

69. 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.

70. Сравнительная характеристика обмена гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге и печени крыс при синдроме отмены этанола / А. Г. Виницкая [и др.] // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2009. – № 3. – С. 27–30.

71. Davis, K. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism / K. Davis, I. Y. Wu // *I. Biomed. Sci.* – 2001. – Vol. 8,



№ 1. – P. 7–19.

72. Bano, S. Tryptophan metabolism in male Sarelinian alcohol – preferring and non – preferring rats / S. Bano // *Alcohol Alcohol.* – 1998. – Vol. 33, № 3. – P. 220–225.

73. Charlton, M. Branched – chain amino acid enriched supplements as therapy fo liver disease / M. Charlton // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 295–298.

74. Лелевич, В. В. Состояние пула свободных аминокислот крови и печени при хронической алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич, О. В. Артемова // *Жур. Гродн. гос. мед. ун-та.* – 2010. – № 2. – С. 16–19.

75. Применение таурина в комплексном лечении алкоголизма / Ю. Е. Разводовский [и др.] // *Актуальные вопросы современной медицины : материалы научно-практ. конф., Гродно, 25 апреля 2002 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (гл. ред.) [и др.]. – Гродно, 2002. – С. 327– 330.*

76. Griffith, C. The role of nutritional therapy in alcoholic liver disease / C. Griffith, S. Schenker // *Alcohol Res. Health.* – 2006. – Vol. 29, № 4. – P. 296–306.

77. 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.

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

79. Pathogenic mechanism of alcohol withdrawal syndrome in CNS / A. Sklenovsky [et al.] // *Activ. nerv. super.* – 1989. – Vol. 31, № 2. – P. 129–131.

80. 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.

81. 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.

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

83. Дремза, Н. К. Влияние этанола на газовый состав и сродство крови к кислороду / Н.К. Дремза, С.Я. Миканович // Система транспорта кислорода: сб. науч. тр., Гродно / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: М.В. Борисюк [и др.]. – Гродно, 1989. – С. 26-30.

84. Иржак, Л. И. Изменение сродства гемоглобина к кислороду у овец под влиянием этанола / Л. И. Иржак, Р. В. Щербаков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1997. – Т. 33. – № 1. – С. 124-125.

85. Иржак, Л. И. Действие гексенала и этилового спирта на гемоглобин и карбоангидразу / Л. И. Иржак, О. И. Студеная, Г. А. Кривокорытов // Научные доклады высшей школы. Биологические науки. – 1987. – № 12. – С. 56-59.

86. Анохина, И. П. Структура и функция  $\alpha_2$  – адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости / И. П. Анохина, Н. Л. Векшина, В. А. Томилин // Наркология. – 2008. – № 1. – С. 22–28.

87. Генетические и эпигенетические механизмы алкоголизма / И. П. Анохина [и др.] // Вопросы наркологии. – 2010. – № 6. – С. 63–82.

88. Пивоварчик, М. Н. Изменение дофаминовой, серотониновой и опиоидной нейромедиаторных систем при адаптации мозга крыс к длительному действию этанола / М. Н. Пивоварчик // Укр. биохим. журнал. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 93–97.

89. Востриков, В. В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 18–55.

90. Сиволап, Ю. П. Алкогольная болезнь мозга: типология, патогенез, подходы к лечению / Ю. П. Сиволап // Наркология. – 2006. – № 1. – С. 69–72.

91. Кирпич, И. А. Причины и клинические эффекты нарушений метаболизма витаминов при хроническом алкоголизме / И. А. Кирпич, П. И. Сидоров, А. Г. Соловьев // Вопросы наркологии. – 1997. – № 4. – С. 89–94.

92. Наследственный алкоголизм: некоторые нейрохимические механизмы / И. П. Анохина [и др.] // Вестник РАМН. – 1999. – Т. 6. – С. 43–47.

93. Alcoholic myopathy: biochemical mechanisms / V. Preedy [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2001. – Vol. 63, № 3. – P. 199–205.

94. Генетические и эпигенетические механизмы алкоголизма / И. П. Анохина [и др.] // Вопросы наркологии. – 2010. – № 6. – С. 63–82.

95. 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.

96. Pathogenic mechanism of alcohol withdrawal syndrome in CNS / A. Sklenovsky [et al.] // Activ. nerv. super. – 1989. – Vol. 31, № 2. – P. 129–131.

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

98. Гофман, А. Г. Клиника алкогольного абстинентного синдрома / А. Г. Гофман // Вопросы наркологии. – 2012. – № 6. – С. 82–90.

99. Immobilization-induced increases of systolic blood pressure and dysregulation of electrolyte balance in ethanol-treated rats / F. Yasmin [et al.] // Pak. J. Pharm. Sci. – 2015. – Vol. 28, № 4. – P. 1365–1372.

100. 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.

101. 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.

102. 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.

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

104. Airaksinen, M. Mechanism of alcohol withdrawal syndrome / M. Airaksinen // Med. Biol. – 1987. – Vol. 65, № 2–3. – P. 105–112.

105. 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.

106. Trounce, I. Biochemical and morphological studies of skeletal muscle in experimental chronic alcoholic myopathy / I. Trounce, E. Byrne, X. Dennet / *Acta Neur. Scand.* – 1990. – Vol. 82, № 6. – P. 386–391.

107. Dahchour, A. Effect of ethanol on extracellular amino acid levels in high- and long-alcohol sensitive rats: a microdialysis study / A. Dahchour, A. Hofman, R. Deitrich, P. De Witte // *Alcohol and alcohol*. – 2000. – Vol. 35. – P. 548–553.

108. 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.

109. 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.

110. Петрова, З. В. Состояние системы энергопродукции печени и головного мозга крыс при острой и хронической интоксикации этанолом / З. В. Петрова, Д. А. Коршунов, В. А. Слепичев // *Бюлл. экспер. биологии и медицины*. – 2010. – № 2. – С. 169–173.

111. Nicholas, P. C. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomic analysis of liver, serum and brain following ethanol administration in rats / P. C. Nicholas [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 408–420.

112. Feksa, L. R. Alanine prevents the inhibition of pyruvate kinase activity caused by tryptophan in cerebral cortex of rats / L. R. Feksa [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2003. – Vol. 18. – P. 129–137.

113. Чумаченко, С. С. Функциональная активность адренокортикальной системы и связывающая способность транскортина плазмы крови крыс при развитии толерантности к наркотическому действию этанола / С. С. Чумаченко, Ю. А. Тарасов, Л. И. Надольник // *Пат. физиол. и экспер. терапия*. – 2000. – № 3. – С. 14–17.

114. Развадовский, Ю. Е. Влияние тавамина и гепатила на фонд свободных аминокислот плазмы крови при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Развадовский [и др.] // *Вестці НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2006. – № 1. – С. 49–52.

115. Адаптация к периодической гипоксии ограничивает потребление этилового алкоголя и синдром отмены при хронической алкогольной интоксикации у животных / Ф. З. Меерсон [и др.] // Доклады академии наук СССР. – 1991. – Т. 318. – № 1. – С. 238-241.

116. Адо, А.Д. Основные стадии и типы фагоцитоза / А. Д. Адо // Патологическая физиология фагоцитов / А.Д. Адо. – Москва: Медгиз, 1961. – Гл. 2. – С. 16-32.

117. Балаклеевский, А. А. Влияние острой и хронической алкоголизации на процессы перекисного окисления липидов в тканях белых крыс / А. А. Балаклеевский, Г. Н. Смелянская, В. А. Климович // Здоровье Белоруссии. – 1986. – № 7. – С. 52-55.

118. Бардина, Л. Р. Метаболическая адаптация к алкоголю у крыс, различающихся по предпочтению этанола воде / Л. Р. Бардина, В. И. Сатановская // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 2. – С. 117-122.

119. Белокриницкий, В. С. Влияние малых концентраций алкоголя на активность окислительно-восстановительных ферментов головного мозга / В. С. Белокриницкий, Н. В. Миронец, Н. В. Мартыненко // Лабораторное дело. – 1982. – № 11. – С. 113-115.

120. Биологические аспекты наркоманий / Майский А. И. [и др.]. – Москва: Медицина, 1982. – 256 с.

121. Биохимия и алкоголизм (VI). Роль биохимических показателей плазмы крови в оценке метаболического статуса больных алкоголизмом / И. М. Рослый и [др.] // Вопросы наркологии. – 2005. – № 1. – С. 59-67.

122. Борисюк, М. Б. Кислород и свободные радикалы / М. Б. Борисюк, В. В. Зинчук, В. Н. Корнейчик // Кислород и свободные радикалы: материалы международного симпозиума, Гродно, 19-22 нояб. 1996 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Гродненский государственный медицинский институт. Институт биохимии АНБ; редкол.: М. В. Борисюк (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 1996. – 124 с.

123. Борисюк, М. В. Особенности регуляции кислородсвязывающих свойств крови в процессе ее циркуляции / М. В. Борисюк // Успехи физиологических наук. – 1984. – Т. 15. – № 2. – С. 3-26.



124. Борисюк, М. В. Системный анализ механизмов регуляции сродства крови к кислороду. I. Внутриэритроцитарная регуляция сродства гемоглобина к кислороду / М.В. Борисюк // Успехи физиологических наук. – 1983. – Т. 14. – № 1. – С. 98-101.

125. Бурлакова, Е. Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты / Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова // Успехи химии. – 1998. – Т. 52. – № 9. – С. 540-558.

126. Бурмистров, С. О. Действие острой алкогольной интоксикации на антиоксидантную систему и активность креатинкиназы в мозге крыс / С. О. Бурмистров, О. П. Машек, А.М. Котин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1992. – Т. 55. – № 5. – С. 54-56.

127. Буров, Ю. В. Биологические модели хронического алкоголизма / Ю. В. Буров, В. Н. Жуков // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Токсикология. – 1984. – Т. 13. – С. 57-92.

128. Владимиров, Ю. А. Митохондрии. Транспорт электронов и преобразование энергии / Ю. А. Владимиров, Г. В. Сулова, В. И. Оленев. – Москва : Медицина, 1976. – 252 с.

129. Влияние  $\alpha$ -интерферона на фагоцитарную активность нейтрофилов крови при острой и хронической алкогольной интоксикации у крыс / Т. В. Проскуракова [и др.] // Медико-биологические проблемы алкоголизма: материалы Всесоюзной научной конференции, Воронеж, 1987. – С. 102-106.

130. Влияние ингаляции этанола и ацетона на показатели системы антиоксидантной защиты и перекисное окисление липидов ткани мозга и сыворотки крови крыс / С. О. Бурмистров [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1992. – Т. 55. – № 5. – С. 56-58.

131. Влияние острой алкогольной интоксикации на иммунологические и биохимические показатели организма / О. Ф. Мельников [и др.] // Врачебное дело. – № 8. – С. 85-87.

132. Галанкин, Л. Н. Роль расстройств кровообращения в развитии изменений сознания при непсихотическом и делириозном синдроме отмены алкоголя / Л. Н. Галанкин, Г. А. Ливанов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 5. – С. 15-19.

133. Гемический компонент системы транспорта кислорода в регуляции процессов перекисного окисления липидов / М.. Борисюк [и др.] // Система транспорта кислорода: сб. науч.

тр., Гродно / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: М. В. Борисюк [и др.]. – Гродно, 1989. – С. 6-13.

134. Гильмиярова, Ф. Н. Обменные реакции в ткани мозга при хронической интоксикации этанолом / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Л. Н. Виноградова // Украинский биохимический журнал. – 1982. – № 1. – С. 13-16.

135. Гепатопротективные эффекты аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и таурина при экспериментальной субхронической алкогольной интоксикации и отмене этанола / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50. – № 1. – С. 64-72.

136. Гончаров, М. В. Популяционно-генетический подход к проблемам распространенности наркологических заболеваний // В. М. Гончаров // Вопросы наркологии. – 1994. – № 1. – С. 88-94.

137. Горизонтов, П. Г. Гомеостаз / Под ред. П. Г. Горизонтова. – Москва: Медицина, 1981. – 576 с.

138. Гулямов, М. Г. Современное состояние вопроса об алкогольном абстинентном синдроме / М. Г. Гулямов, Б. М. Асадов // Здравоохранение Таджикистана. – 1983. – № 3. – С. 6-14.

139. Дегтева, Г. Н. Состояние красной крови и эритропоеза у больных алкоголизмом / Г. Н. Дегтева, П. И. Сидоров, А. Г. Марачев // Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 1987. – Т. 87. – Вып. 2. – С. 230-235.

140. Динамика лабораторных показателей при лечении хронического алкоголизма / Т.С. Самгина [и др.] // Лабораторное дело. – 1989. – № 8. – С. 20-22.

141. Дредбери, М. Концепция гемато-энцефалического барьера / М. Дредбери. – Москва: Медицина, 1983. – 480 с.

142. Дремза, Н. К. Влияние этанола на газовый состав и сродство крови к кислороду / Н. К. Дремза, С. Я. Миканович // Система транспорта кислорода: сб. науч. тр., Гродно / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: М. В. Борисюк [и др.]. – Гродно, 1989. – С. 26-30.

143. Елецкий, Ю. К. Влияние острой алкогольной интоксикации на окислительное фосфорилирование в печени крыс / Ю. К. Елецкий // Фармакология и токсикология. – 1972. – № 2. – С. 198-199.

144. Елецкий, Ю. К. Влияние острой алкогольной интоксикации на распределение и активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в печени крыс / Ю. К. Елецкий // Архив патологии. – 1968. – № 8. – С. 63-66.

145. Жарко, В. И. Итоги работы органов и учреждений здравоохранения в 2006 году и основные направления деятельности на 2007 год / В. И. Жарко // Медицинский вестник. – 2007. – 1 марта. – С. 6-8.

146. Загоскин, П. П. Митохондриальные болезни – новая отрасль современной медицины / П. П. Загоскин, Е. М. Хватова // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48. – № 4. – С. 321-336.

147. Зинчук, В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты / В.В. Зинчук // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32. – № 3. – С. 66-78.

148. Зинчук, В. В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / Под ред. В. В. Зинчука – Гродно, 2003. – 236 с.

149. Зиняк, М.Я. Состояние тканевого дыхания при хронической алкогольной интоксикации // Сборник научных трудов «Проблемы клиники, терапии, патогенеза алкоголизма». – М., 1988. – С. 57-59.

150. Иванов, К. П. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга / К. П. Иванов, Ю. Д. Кисляков. – Ленинград: Наука – 1979. – 215 с.

151. Иванова, Н. А. Сравнительное изучение некоторых препаратов на разных моделях гипоксии мозга / Н. А. Иванова, Ю. Г. Бобков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984. – Т. 98. – № 11. – С. 567-570.

152. Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты и уровня перекисного окисления липидов ткани мозга эмбрионов при пренатальном действии этанола / С. О. Бурмистров [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – Т. 112. – № 12. – С. 606-607.

153. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу / С. А. Сторожок [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47. – № 2. – С. 198-208.

154. Иржак, Л. И. Гемоглобины и их свойства / Л. И. Иржак. – Москва: Медицина, 1975. – 176 с.

155. Иржак, Л. И. Действие гексенала и этилового спирта на гемоглобин и карбоангидразу / Л. И. Иржак, О. И. Студеная, Г. А. Кривокорытов // Научные доклады высшей школы. Биологические науки. – 1987. – № 12. – С. 56-59.

156. Иржак, Л. И. Изменение сродства гемоглобина к кислороду у овец под влиянием этанола / Л. И. Иржак, Р. В. Щербаков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1997. – Т. 33. – № 1. – С. 124-125.

157. Кириленко, Н. И. Кислородная недостаточность в патогенезе хронической алкогольной интоксикации / Н. И. Кириленко // Врачебное дело. – 1978. – № 7. – С. 116-118.

158. Клинические и патофизиологические соотношения при алкогольном абстинентном синдроме как модели стресс-реакции / И. К. Сосин [и др.] // Неврология и психиатрия. – 1986. – Вып. 15. – С. 63-65.

159. Коваленко, Е. А. Полярнографическое определение кислорода в организме / Е. А. Коваленко, В. А. Березовский, И. М. Эпштейн. – Москва: Медицина, 1975. – 232 с.

160. Козак, Л. П. Біохімічні особливості алкоголізації шурів за умов дії інтервального гіпоксичного тренування / Л. П. Козак // Експерим. клин. фізіологія і біохімія. – 2002. – № 2. – С. 35-38.

161. Козак, Л. П. Роль окисного метаболізму у формуванні адаптаційного ефекту за умов впливу етанолу та коригуючої дії імпульсного гіпоксичного тренування / Л. П. Козак, О. І. Терлецька, С. М. Ковальчук // Фізіол. Журнал. – 2002. – Т. 48. – № 6. – С. 74-79.

162. Комисарова, И. А. Биохимические основы формирования алкоголизма и проблемы метаболической терапии / И. А. Комисарова // Сборник научных трудов «Проблемы клиники, терапии, патогенеза алкоголизма». – Москва, 1988. – С. 70-74.

163. Комисарова, И. А. Механизмы формирования алкоголизма / Вопросы наркологии. – 1994. – № 4. – С. 19-22.

164. Кондрашенко, В. Т. Алкоголизм / В. Т. Кондрашенко, А. Ф. Скугаревский; под общ. ред. П. П. Волкова. – Минск: Беларусь, 1983. – 288 с.

165. Кондрашенко, В. Т. Гипоксия при острых экзогенных психозах и ее лечение / В. Т. Кондрашенко // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1980. – № 6. – С. 898-904.

166. Кораблев, М. В. Характеристика энергетического обмена в разных отделах головного мозга крыс при действии этанола и карбоната лития / М. В. Кораблев, В. В. Лелевич // Фармакология и токсикология. – 1989. – Т. 52. – № 5. – С. 83-86.

167. Крук, Н. Н. // Механизм влияния этанола на функциональные свойства молекулы гемоглобина человека // Н. Н. Крук, И. Б. Заводник // Биофизика. – 2001. – Вып. 4. – С. 601-606.

168. Кузнецов, О. Н. Изменения нервной системы при алкоголизме / О. Н. Кузнецов, Е. А. Чуркин, О. М. Калинина // Итоги науки и техники ВИНТИ. Токсикология. – 1979. – Т. 11. – С 46-89.

169. Лелевич, А. В. Механическая прочность эритроцитов больных алкоголизмом в ультразвуковом поле / А. В. Лелевич // Сборник тезисов докладов научно-практической конф. молодых ученых и студентов, посв. памяти акад. Ю. М. Островского, Гродно, 10-11 апр. 2003 / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: П. В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2003. – С. 130-131.

170. Лелевич, В. В. Роль нарушений углеводно-энергетического обмена головного мозга в патогенезе экспериментального алкоголизма: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.45; 03.00.04 / В. В. Лелевич; Гродн. гос. мед. ун-т; Всес. науч. центр мед.-биол. проблем наркологии – М., 1992. – 38 с.

171. Леонтович, В. А. Биохимия лейкоцитов / В. А. Леонтович // Нормальное кроветворение и его регуляция; под ред. Н. А. Федорова. – Москва: Медицина, 1976. – Гл. 7. – С. 260-274.

172. Леонтович, В. А. Динамика содержания свободных адениннуклеотидов в гранулоцитах и лимфоцитах в процессе консервирования этих клеток методом глубокого замораживания / В. А. Леонтович, Н. Н. Абергауз, В. М. Трошина // Проблемы гематологии. – 1974. – № 9. – С. 22.

173. Маянский, А. Н. Проявления реактивности нейтрофила / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский // Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1983. – 256 с.

174. Меерсон, Ф. З. Адаптация к периодической гипоксии уменьшает потребление этанола и абстинентные повреждения внутренних органов при его отмене у хронически алкоголизированных животных / Ф. З. Меерсон // Бюллетень



экспериментальной биологии и медицины. – 1992. – № 12. – С. 574-578.

175. Меерсон, Ф. З. Адаптация, стресс, профилактика / Ф. З. Меерсон. – Москва: Медицина, 1981. – 278 с.

176. Механизмы повышения содержания продуктов ПОЛ и активности каталазы в плазме крови больных алкоголизмом и тканях животных при экспериментальном алкоголизме / А. И. Балаклеевский [и др.] // Алкогольная интоксикация и зависимость. Механизмы развития, диагностика, лечение. – Минск: Беларусь, 1988. – С. 176.

177. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Официальный статистический сборник Министерства здравоохранения РБ за 2006, 2005 годы. – Минск, 2006. – Режим доступа: <http://www.minzdrav.by>. – Дата доступа: 06. 10. 2007.

178. Нарушение энергетического обмена в миокарде под влиянием алкогольной интоксикации / В. И. Шишов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1977. – № 6. – С. 760-763.

179. Нейрофизиология действия алкоголя на ЦНС / Э. Н. Попова [и др.] // Мозг и алкоголь. – Москва: Наука, 1984. – Гл. 2. – С. 61-158.

180. Новиков, Д. К. Методы определения показателей иммунитета / Д. К. Новиков, В. И. Новикова // Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова – Москва, 1996. – Гл. 4. – С. 191-257.

181. Нужный, В. П. Повреждение миокарда и симпатико-адреналовая система при синдроме отмены этанола у крыс / В. П. Нужный, Е. Б. Тезиков, И. Г. Забирова // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 4. – С. 16-20.

182. Общность патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий и пути поиска средств для лечения этих заболеваний / И. П. Анохина [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53. – № 4. – С. 4-9.

183. Петрович, Ю. А. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса / Ю. А. Петрович, Д. В. Гуткин // Патологическая физиология. – 1986. – Т. 5. – С. 85-92.

184. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь и суициды: популяционный уровень взаимосвязи / Ю. Е. Разводовский

// Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 2. – С. 48-52.

185. Разводовский, Ю. Е. Алкогольные проблемы как фактор ухудшения демографической ситуации / Ю. Е. Разводовский // Российский психиатрический журнал. – 2002. – № 1. – С. 10-13.

186. Разводовский, Ю.Е. Анализ показателей статистической отчетности наркологической службы Республики Беларусь с 1991 по 2001 год / Ю. Е. Разводовский // Российский психиатрический журнал. – 2004. – № 5. – С. 52-56.

187. Розанов, В. А. Метаболическая роль ГАМК-шунта в центральной нервной системе при экстремальных состояниях / В. А. Розанов // Успехи современной биологии. – 1989. – № 3. – С. 375-390.

188. Салимов, Р. М. Оценка ускоренного развития устойчивой алкогольной мотивации у крыс с целью изучения потенциальных противоалкогольных средств / Р. М. Салимов, И. В. Виглинская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – № 4. – С. 364-366.

189. Самойлов, М. О. Реакция нейронов мозга на гипоксию / М. О. Самойлов. – Ленинград: Наука, 1985. – 190 с.

190. Свободнорадикальный гомеостаз и развитие адаптивных процессов в печени крыс на фоне прерывистого и хронического потребления этанола / Д. А. Мискевич [и др.] // Весці нацыянальнай акадэміі навук. Серыя медыцынскіх навук. – 2006. – № 1. – С. 31-35.

191. Свободные радикалы в главных системах / Ю. А. Владимиров и [др.] // Сер. Биофизика: Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР. – Москва. – 1991. – Т. 29. – С. 1-252.

192. Сейтц, И. Ф. Некоторые итоги биохимического изучения лейкоцитов / И. Ф. Сейтц, И.С. Луганова // Успехи современной биологии. – 1961. – Т. 51. – Вып. 3. – С. 317.

193. Семке, В. Я. Нейробиологические механизмы алкоголизма (по данным зарубежной литературы последнего десятилетия) / В. Я. Семке, Т. Н. Мельникова, Н. А. Бохан // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. – № 8. – С. 61-67.

194. Синдром отмены этанола в патогенезе алкогольного поражения сердца / И. У. Юсупова [и др.] // Кардиология. – 1989. – Т. 29. – № 6. – С. – 94–99.

195. Средство гемоглобина к кислороду / М. В. Борисюк [и др.] // Методы исследования массопереноса в системе

микроциркуляции. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1991. – С. 156-162.

196. Сташевская, Т. Ю. Вязкость крови у больных хроническим алкоголизмом в период запоя и абстиненции / Т. Ю. Сташевская, Л. И. Гришкова // Лаб. дело. – 1988. – № 4. – С. 15-18.

197. Сторожок, С. А. Содержание гидроперекисей в липидах, активность супероксиддисмутазы и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы эритроцитов при алкогольной интоксикации / С. А. Сторожок // Вопросы мед. химии. – 1983. – Т. 29. – № 6. – С. 31-34.

198. Сторожук, П. Г. Образование и устранение реактивных кислородных радикалов в эритроцитах и их биологическая роль (с учетом интенсивной терапии) / П. Г. Сторожук, А. П. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – № 4. – С. 17-21.

199. Сторожук, П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток / П. Г. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 3. – С. 8-13.

200. Стрельчук, И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем / И. В. Стрельчук. – Москва: Медицина, 1966. – 182 с.

201. Сытинский, И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. – Москва: Медицина, 1980. – 181 с.

202. Сытинский, И. А. Влияние алкогольной интоксикации на активность некоторых дегидрогеназ и аминотрансфераз в ткани головного мозга крыс / И. А. Сытинский, Н. Н. Коновалова, З. С. Никитина // Фармакология и токсикология. – 1977. – № 3. – С. 361-365.

203. Термостабильность и функциональные свойства гемоглобина человека в присутствии спиртов / Е. А. Лапшина [и др.]. // Молекулярная биология. – 1992. – Т. 26. – Вып. 2. – С. 315-320.

204. Фомина, В. Г. Взаимосвязь нарушений фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов с развитием повышенной чувствительности к этанолу при хронической алкогольной интоксикации у животных с различным уровнем предрасположенности к потреблению алкоголя / В. Г. Фомина,

Т. В. Давыдова, В. А. Евсеев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1988. – № 2. – С. 55-58.

205. Чарный, А. М. Гистотоксический тип кислородной недостаточности / А. М. Чарный // Патофизиология гипоксических состояний / Под общей ред. П. Д. Горизонтова–Москва: Медицина, 1961. – Гл. 3. – С. 260-276.

206. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод ее определения в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

207. Чернобровкина, Т. В. Феноменология наркоманического гомеостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии // Т. В. Чернобровкина // Наркология. – 2004. – № 3. – С. 59–67.

208. Шабанов, П. Д. Биология алкоголизма / П. Д. Шабанов, С. Ю. Калишевич. – Санкт-Петербург: Лань, 1998. – 272 с.

209. Шевченко, Ю. Л. Адаптация, патогенез, клиника / По общей ред. Ю. Л. Шевченко. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2000. – 384 с.

210. Экология человека: Словарь-справочник / Под общ. ред. Н. А. Агаджаняна. – Москва: ММП Экоцентр, КРУК, 1997. – С. 8-10.

211. Энтин, Г. М. Лечение алкоголизма / Г. М. Энтин. – Москва: Медицина, 1990. – 412 с.

212. 1-Methyl-beta-carboline (harmane), a potent endogenous inhibitor of benzodiazepine receptor binding / H. Rommelspacher [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. – 1980. – Vol. 314. – P. 97-100.

213. Alcohol and brain damage / A. D. Thomson [et al.] // Human toxicology. – 1988. – Vol. 7. – № 5. – P. 455-463.

214. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism / K. Blum [et al.] // The journal of the American Medical Association. – 1990. – Vol. 263. – № 3. – P. 2055-2060.

215. Aydin, S. N-acetylcysteine reduced the effect of ethanol on antioxidant system in rat plasma and brain tissue / S. Aydin, R. Ozaras, H. Uzun // Tohoku J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 198. – № 2. – P. 71-7.

216. Bagasra O. Macrophage function in chronic experimental alcoholism. I. Modulation of surface receptors and phagocytosis / O. Bagasra, A. Howedy, A. Kajdacsy-Balla // Immunology. – 1988.

– Vol. 65. – № 3. – P. 405-409.

217. Bernstein, J. D. Effects of chronic ethanol treatment on rat liver mitochondrial protein synthesis / J. D. Bernstein, R. Penniall // *Alcoholism, clinical and experimental research*. – 1978. – Vol. 2. – № 3. – P. 301-310.

218. Biophysical membrane correlates of tolerance and dependence on alcohol / F. Beauge [et al.] // *Drug and alcohol dependence*. – 1990. – Vol. 25. – № 1. – P. 57-65.

219. Blum, K. Alcoholism: scientific basis of a neuropsychogenetic disease / K. Blum, M.C. Trachtenberg // *The International journal of the addictions*. – 1988. – Vol. 23. – № 8. – P. 781-796.

220. Brailowsky, S. Ethanol, GABA and epilepsy / S. Brailowsky, O. Garcia // *Archives of medical research*. – 1999. – Vol. 30. – № 1. – P. 3-9.

221. Busch, H. Pharmacotherapy of alcohol-withdrawal syndrome in hospitalised patients: clinical and methodological aspects / H. Busch, A. Frincs // *Pharmacopsychiatry*. – 1988. – Vol. 21. – № 5. – P. 232-237.

222. Cederbaum, A. I. Effects of chronic ethanol treatment of mitochondrial functions damage to coupling site I / A. I. Cederbaum, C. S. Lieber, E. Rubin // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 1974. – Vol. 165. – P. 560-569.

223. Cederbaum, A. I. Molecular injury to mitochondria produced by ethanol and acetaldehyde / A. I. Cederbaum, E. Rubin // *Federation proceedings*. – 1975. – Vol. 34. – P. 2045-2051.

224. Chin, J. H. Fluidity and lipid composition of mouse biomembranes during adaptation to ethanol / J. H. Chin, L. M. Parsons, D. B. Goldstein // *Alcoholism, clinical and experimental research*. – 1979. – Vol. 3. – № 1. – P. 47-49.

225. Conev, A. Effect of systemic hypoxia upon circulation of the cerebral cortex in the anaes the tized rat / A. Conev, J. Harshall // *J. Physiол. Proc.* – 1995. – Vol. 483. – P. 88.

226. Cooper, R. A. Hemolytic syndromes and red cell membrane abnormalities in liver disease / R. A. Cooper // *Seminars in hematology*. – 1980. – Vol. 17. – № 2. – P. 103-112.

227. Cooper, R. A. Role of the spleen in membrane conditioning and hemolysis of spur cells in liver disease / R. A. Cooper, D. B. Kimball, J. R. Durocher // *The New England journal of*



medicine. – 1974. – Vol. 290. – № 23. – P. 1279-1284.

228. Crews, F. T. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism / F. T Crews, K. Nixon // *Alcohol Alcohol.* – 2009. – Vol. 44. – № 2. – P. 115-127.

229. Darstein, M. B. Changes in NMDA receptor subunit gene expression in the rat brain following withdrawal from forced long-term ethanol intake / M. B. Darstein, G. B. Landwehrmeyer, T. J. Feuerstein // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.* – 2000. – Vol. 361. – № 2. – P. 206-213.

230. Derr, R. F. Suppression of an ethanol withdrawal syndrome in rats by butyrate, lactate and  $\beta$ -hydroxybutyrate / R. F. Derr, K. Drayes, M. Derr // *Life Sci.* – 1983. – Vol. 32. – № 22. – P. 2551-2554.

231. Derr, R. F. The ethanol withdrawal syndrome: a consequence of lack of substrate for a cerebral Krebs-Cycle / R. F. Derr // *J. ther. boil.* – 1984. – Vol. 106. – № 3. – P. 763-767.

232. Dose response of ethanol ingestion on antioxidant defense system in rat brain subcellular fractions / SK. Reddy [et al.] // *Neurotoxicology.* – 1999. – Vol. 20. – № 6. – P. 977-987.

233. Doss, M. Alcohol-induced changes of porphyrin metabolism / M. Doss // *Leber, Magen, Darm.* – 1978. – № 5. – P. 278-285.

234. Dudek, I. M. Effect of ethanol on human erythrocyte superoxide dismutase activity and malonyl dialdehyde concentration / I. M. Dudek, J. Kedziora, T. Zagórski // *Int. J. Occup. Med. Environ Health.* – 1995. – Vol. 8. – № 3. – P. 239-243.

235. Edwards, M. J. Mixing technique for the oxygen-hemoglobin equilibrium and Bohr effect / M. J. Edwards, R. J. Martin // *Journal of applied physiology.* – 1966. – Vol. 21. – № 6. – P. 1898-1902.

236. Effect of alpha-tocopherol on hypoxic-perfused and reoxygenated rabbit heart muscle / C. Guarnieri [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology.* – 1978. – Vol. 10. – № 10. – P. 893-906.

237. Effect of chronic ethanol abuse on the physico-chemical properties of erythrocyte membranes in man / A. Benedetti [et al.] // *Pharmacological research communications.* – 1986. – Vol. 18. – № 11. – P. 1003-1014.

238. Effect of moderate alcohol consumption on central nervous system / M. J. Eckardt [et al.] // *Alcoholism, clinical and experimental*

research. – 1998. – Vol. – 22. – № 5. – P. 998-1040.

239. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Archives of biochemistry and biophysics. – 1959. – Vol. 82. – № 1. – P. 70-77.

240. Family history of alcoholism and hypothalamic opiodergic activity // G. S. Wand [et al.] // Archives of general psychiatry. – 1998. – Vol. 55. – P. 1114-1119.

241. Foster, J. M. Studies on the energy metabolism of human leukocytes. I. Oxidative phosphorylation by human leukocyte mitochondria / J. M. Foster, M. L. Terry // Blood. – 1967. – Vol. 30. – № 2. – P. 168-175.

242. Friedman, P. A. Partial purification and characterization of tryptophan hydroxylase from rabbit hindbrain / P. A. Friedman, A. H. Kappelman, S. Kaufman // The Journal of biological chemistry. – 1972. – Vol. 247. – № 13. – P. 4165-4173.

243. Gatti, P. Effects of alcohol abuse: studies on human erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation / P. Gatti, P. Viani, G. Cervato // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1993. – Vol. 30. – № 5. – P. 807-817.

244. Genetics of alcoholism / M. A. Schuckit [et al.] // Alcoholism, clinical and experimental research. – 1985. – Vol. 9. – № 6. – P. 475-492.

245. Gianoulakis, C. Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: human and basic science studies / C. Gianoulakis // Alcohol and alcoholism. – 1996. – Vol. 31. – Suppl. 1. – P. 33-42.

246. Girre, C. Effect of abstinence from alcohol on the depression of glutathione peroxidase activity and selenium and vitamin E levels in chronic alcoholic patients / C. Girre, E. Hispard, P. Therond // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1990. – Vol. 14. – № 6. – P. 909-912.

247. Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism / P. R. Dodd [et. al.] // Neurochemistry international. – 2000. – Vol. 37. – № 5-6. – P. 509-533.

248. Goodlett, C. R. Brain growth deficits following a single day of alcohol exposure in the neonatal rat / C. R. Goodlett, J. C. Mahoney, J. R. West // Alcohol. – 1989. – Vol. 6. – № 2. – P. 121-126.

249. Hadji-Dimo, A. A. Effects of ethanol on EEG and cortical blood flow in the cat / A. A. Hadji-Dimo, R. Ekberg, D. H. Ingvar // Quarterly journal of studies on alcohol. – 1968. – Vol. 29. – № 4. – P. 828-838.

250. Halliwell, B. Oxygen is poisonous: the nature and medical importance of oxygen radicals / B. Halliwell // Medical laboratory sciences. – 1984. – Vol. 41. – P. 157-171.

251. Harkany, T. Chronic ethanol ingestion-induced changes in open-field behavior and oxidative stress in the rat / T. Harkany, M. Sasvari, C. Nyakas // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1997. – Vol. 58. – № 1. – P. 195-201.

252. Harris R. A. Effects of ethanol and other intoxicant-anesthetics on voltage-dependent sodium channels of brain synaptosomes / R. A. Harris, P. Bruno // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 1985. – Vol. 232. – № 2. – P. 401-406.

253. Hassinen, I. E. Metabolic effects of acetaldehyde in the intact rat brain cortex and its subcellular fractions / I. E. Hassinen, M. H. Harkonen, R. H. Ylikahri // Brain research. – 1974. – Vol. 70. – № 2. – P. 301-312.

254. Hemmingsen, R. Cerebral metabolic state during the ethanol withdrawal reaction in the rat / R. Hemmingsen, A. Chapman // J. Neurochem. – 1980. – V. 34. – № 6. – P. 1561-1566.

255. Hertz, L. Ion and energy metabolism of the brain at the cellular level / L. Hertz // International rev neurobiol. – 1975. – V. 18. – P. 141-211.

256. Herz, A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse / A. Herz Canadian journal of physiology and pharmacology. – 1998. – Vol. 76. – № 3. – P. 252-258.

257. Hii, C. S. Regulation of the NADPH oxidase activity and anti-microbial function of neutrophils by arachidonic acid / C. S. Hii, A. Ferrante // Archivum immunologiae et therapeutiae experimentalis. – 2007. – Vol. 55. – № 2. – P. 99-110.

258. Hogans, A. F. Effects of ethyl alcohol on EEG and avoidance behavior of chronic electrode monkeys / A. F. Hogans, O. M. Moreno, D. A. Brodie // The American journal of physiology. – 1961. – Vol. 201. – P. 434-436.

259. Hudolin, V. The characteristics of the alpha rhythm in chronic alcoholics / V. Hudolin, N. Gubarev // The British journal of addiction to alcohol and other drugs. – 1967. – Vol. 62. – № 1. – P. 55-60.

260. Hultborn, R. Effect of ethanol on the oxygen consumption of cerebral cortex, cerebellar cortex and liver homogenates / R. Hultborn, J. Jarlstedt // *Journal of neuropathology and experimental neurology*. – 1974. – Vol. 33. – № 1. – P. 107-112.

261. Jacob, H. S. Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia / H. S. Jacob, T. Amsden // *The New England journal of medicine*. – 1971. – Vol. 285. – № 26. – P. 1446-1450.

262. Jemelin, M. Leukocyte energy metabolism. 3. Anaerobic and aerobic ATP production and related enzymes / M. Jemelin, J. Frei // *Enzymologia biologica et clinica*. – 1970. – Vol. 11. – № 4. – P. 298-323.

263. Kalant, H. Direct effects of ethanol on the nervous system / H. Kalant // *Federation proceedings*. – 1975. – 34. – № 10. – P. 1930-1941.

264. Kanbak, G. Betaine prevents loss of sialic acid residues and peroxidative injury of erythrocyte membrane in ethanol-given rats / G. Kanbak, F. Ozdemir, F. Calışkan // *Cell Biochem Funct*. – 2007. – Vol. 25. – № 1. – P. 103-108.

265. Klatzo, I. Pathophysiologic aspects of cerebral ischemia // *The nervous system*. – N. Y.: Rowen Press. – 1995. – Vol. 29. – № 2. – P.223-229.

266. Klemm, W. R. Membrane glycoconjugates as potential mediators of alcohol effects / W. R. Klemm // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 1987. – Vol. 1. – № 6. – P. 633-658.

267. Koob, C. F. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction / C. F. Koob // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1999. – № 877. – P. 445-460.

268. LaManna, J. C. The cerebral oxidative metabolic response to acute ethanol administration in rats and cats / J. C. LaManna, B. W. Jr. Younts, M. Rosenthal // *Neuropharmacology*. – 1977. – Vol. 16. – № 4. – P. 283-288.

269. Lindenbaum, J. Hematologic complications of alcohol abuse / J. Lindenbaum // *Seminars in liver disease*. – 1987. – Vol. 7. – № 3. – P. 169-181.

270. Littleton, J. Current concepts of ethanol dependence / J. Littleton, H. Little // *Addiction*. – 1994. – Vol. 89. – № 11. – P. 1397-1412.

271. Livelli plasmatici di malondialdeide: marker di lipoperossidazione nell'uomo / G. Vendemiale [et al.] // *Boll. Soc. Ital. boil. sper.* – 1988. – № 3. – P. 699-706.

272. Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption: reversal by increasing synaptic dopamine / S.R. George [et al.] // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 1995. – Vol. 273. – № 1. – P. 373-379.

273. MacGregor, R. R. Effect of ethanol on functions required for the delivery of neutrophils to sites of inflammation / R. R. MacGregor, M. Safford, M. Shalit // *The Journal of infectious diseases.* – 1988. – Vol. 157. – № 4. – P. 682-689.

274. Martinez, J. I. A sensitive fluorimetric microassay for the determination of glutathione peroxidase activity. Application to human blood platelets / J. I. Martinez, J. M. Launay, C. Dreux // *Analytical biochemistry.* – 1979. – Vol. 98. – № 1. – P. 154-159.

275. Membrane fluidity and oxygen diffusion in cholesterol-enriched erythrocyte membrane / D. Dumas [et al.] // *Archives of biochemistry and biophysics.* – 1997. – Vol. 34. – № 1. – P. 34-39.

276. Merker, G. Ultrastructural changes in rabbit motor neuron anterior horn cells during gradual ischemia / G. Merker // *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie.* – 1969. – Bd. 95. – № 4. – P. 568-593.

277. Mitchell, M. A. The effects of alcohol withdrawal and acute doses of alcohol on the acid-base balance in mice and rats / M. A. Mitchell, J. K. Belknap // *Drug and alcohol dependence.* – 1982. – Vol. 10. – № 4. – P. 283-294.

278. Modification of lipid composition of erythrocyte membranes in chronic alcoholism / A. Benedetti [et al.] // *Pharmacological research communications.* – 1987. – Vol. 19. – № 10. – P. 651-662.

279. Neilly, J. Interaction of ethanol and microwaves on the blood-brain barrier of rats / J. Neilly, J. C. Lin // *Bioelectromagnetics.* – 1986. – Vol. 7. – № 4. – P. 405-414.

280. Nielsen, R. H. The effects of acute ethanol intoxication on cerebral energy metabolism / R. H. Nielsen, R. A. Hawkins, R. L. Veech // *Advances in experimental medicine and biology.* – 1975. – № 59. – P. 93-109.

281. O'Reilly, J. P. Chronic hypoxia in vivo renders neocortical neurons more vulnerable to subsequent acute hypoxic stress



/ J. P. O'Reilly, G.G. Haddad // Brain Research. – 1996. – Vol. 711. – № 1-2. – P. 203-210.

282. Ozaras, R. N-acetylcysteine attenuates alcohol-induced oxidative stress in the rat / R. Ozaras, V. Tahan, S. Aydin // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9. – № 1. – P. 125-128.

283. Padmini, E. Erythrocyte glutathione depletion impairs resistance to haemolysis in women consuming alcohol / E. Padmini, B. T. Sundari // Journal of clinical biochemistry and nutrition. – 2008. – № 1. – P. 14-20.

284. Point mutations in mitochondrial DNA of patients with alcoholic cardiomyopathy / M. Teradaki [et al.] // Heart Vessels. – 2001. – Vol. 15. – P. 172-175.

285. Pratt, O. E. The genesis of alcoholic brain tissue injury / O. E. Pratt // Alcohol and Alcoholism. – 1990. – Vol. 25. – № 2-3. – P. 217-230.

286. Protease inhibitors antagonize the activation of polymorphonuclear leukocyte oxygen consumption / B.D.Goldstein [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 1979. – Vol. 88. – № 3. – P. 854-860.

287. Kasdallah-Grissa, A. Protective effect of resveratrol on ethanol-induced lipid peroxidation in rats / A. Kasdallah-Grissa [et al.] // Alcohol. and Alcohol. – 2006. – Vol. 41. – № 3. – P. 236-239.

288. Rawat, A. K. Effect of ethanol on brain metabolism / A. K. Rawat // Advances in experimental medicine and biology. – 1975. – № 56. – P. 165-177.

289. Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues / E. Baraona [et al.] // Basic life sciences. – 1987. – Vol. 40. – № 3. – P. 253-258.

290. Redetzki, H. M. Effects of alcohol on adenine nucleotide levels of mouse brain / H. M. Redetzki // Quarterly journal of studies on alcohol. – 1967. – Vol. 28. - № 2. – P. 225-230.

291. Reed, W. D. Effects of chronic ethanol feeding on enzymes of rat brain and liver mitochondria / W. D. Reed, E. Mezey // Life sciences. Pt. 2: Biochemistry, general and molecular biology. – 1972. – Vol. 11. – № 17. – P. 847-857.

292. Regional distribution of ethanol in rat brain / G. J. Sunahara [et al.] // Canad j physiol pharmacol. – 1978. – Vol. 56. – № 6. – P. 988-992.

293. Roach, M. K. Effect of ethanol on glucose and amino acid metabolism in brain / M. K. Roach, W.N. Reese // *Biochem farmocol.* – 1971. – V. 20. – № 10. – P. 323-329.

294. Rosetti, Z. L. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum / Z. L. Rosetti, S. Carboni // *European journal of pharmacology.* – 1995. – Vol. 283. – № 1-3. – P. 177-183.

295. Sauerland, E. K. Effects of ethanol on EEG spectra of the intact brain and isolated forebrain / E. K. Sauerland, R. M. Harper // *Experimental neurology.* – 1970. – Vol. 27. – № 3. – P. 490-496.

296. Schuckit, M. A. New finding the genetics of alcoholism / M. A. Schuckit // *The journal of the American Medical Association.* – 1999. – Vol. 281. – № 20. – P. 1875-1876.

297. Searching for an environmental effect of parental alcoholism on offspring alcohol use disorder: a genetically informed study of children of alcoholics / W. S. Slutske [et al.] // *Journal of abnormal psychology.* – 2008. – № 3. – P. 534-551.

298. Sensitivity of individual erythrocyte membrane phospholipids to changes in fatty acid composition in chronic alcoholic patients / P. La Droitte [et al.] // *Alcoholism, clinical and experimental research.* – 1985. – Vol. 9. – № 2. – P. 135-137.

299. Serafetinides, E. A. EEG studies in chronic alcoholism / E. A. Serafetinides // *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* – 1972. – Vol. 33. – № 2. – P. 246.

300. Severinghaus, J. W. Blood gas calculator / J. W. Severinghaus // *Journal of applied physiology.* – 1966. – Vol. 21. – № 3. – P. 1108-1116.

301. Shiga, T.A. Kinetic measurement of red cell deformability: a modified micropipette aspiration technique / T. Shiga [et. al.] // *The Japanese journal of physiology.* – 1979. – Vol. 29. – № 6. – P. 707-722.

302. Sözmen, E. Y. Ethanol induced oxidative stress and membrane injury in rat erythrocytes / E. Y. Sözmen, T. Tanyalçin, T. Onat // *Eur J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1994. – Vol. 32. – № 10. – P. 741-744.

303. Srivastava, S. K. Oxidized glutathione levels in erythrocytes of glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficient subjects / S. K. Srivastava, E. Beutler // *Lancet.* – 1968. – Vol. 6. – № 2. – P. 23-24.

304. Stepuro, T. L. Nitric oxide effect on the hemoglobin-oxygen affinity / T. L. Stepuro, V. V. Zinchuk // *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society.* – 2006. – Vol. 57. – № 1. – P. 29-38.

305. Stiber, H. Changes in (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) ATPase activity and the composition of surface carbohydrates in erythrocyte membranes in alcoholics / H. Stiber, F. Beauge, S. Bord // *Alcoholism, clinical and experimental research.* – 1984. – № 8. – P. – 522–527.

306. Stocks, J. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide / J. Stocks, T. L. Dormandy // *British journal of haematology.* – 1971. – Vol. 20. – № 1. – P. 95-111.

307. Teschke, R. Influence of chronic alcohol consumption on hepatic heme and porphyrin metabolism / R. Teschke // *Biochemical Pharmacology.* – 1987. – Vol. 36. – № 7. – P. 1133-1138.

308. Thayer, W.S. Effects of chronic ethanol intoxication on oxidative phosphorylation in rat liver submitochondrial particles / W. S. Thayer, E. Rubin // *The journal biological chemistry.* – 1979. – Vol. 254. – № 16. – P. 7717-7723.

309. The effect of ethanol on lipid peroxidation and glutathione level in the brain stem of rat / E. Agar [et al.] // *Neuroreport.* – 1999. – Vol. 10. – № 8. – P. 1799-1801.

310. The effect of hypoxia on brain neurotransmitter systems / J. N. Davis [et. al.] // *Advances in neurology.* – 1979. – Vol. 26. – P. 219-223.

311. The effects of ethanol consumption on the lipid peroxidation and glutathione levels in the right and left brains of rats / E. Agar [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 113. – № 12. – P. 1643-1652.

312. The role of GABA (A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol / A. S. Grobin [et al.] // *Psychopharmacology.* – 1998. – Vol. 139. – № 1-2. – P. 2-19.

313. Transient hypoxia alters striatal catecholamine metabolism in immature brain: an in vivo microdialysis study / K. Gordon [et al.] // *Journal of neurochemistry.* – 1990. – Vol. 54. – № 2. – P. 605-611.

314. Tsuboi Kenneth, K. Acetaldehyde-dependent changes in hemoglobin and oxygen affinity of human erythrocytes / K. Tsuboi Kenneth, J. Thompson Diana, M. Rush Elizabeth // *Hemoglobin.* – 1981. – Vol. 5. – № 3. – P. 241-250.

315. Uçar, G. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type I and II alcoholics / G. Uçar,

B. Demir, B. Uluğ // Cell biochemistry and function. – 2005. – Vol. 23. – № 1. – P. 29-37.

316. Vanderkooi, J. Fluorescent probe analysis of the lipid architecture of natural and experimental cholesterol-rich membranes / J. Vanderkooi // Biochemistry. – 1974. – Vol. 13. – № 8. – P. 1589–1595.

317. Vanderkooi, J. M. Effect of ethanol on membranes: a fluorescent probe study / J. M. Vanderkooi // Alcoholism, clinical and experimental research. – 1979. – № 3. – P. 60-63.

318. Veech, R. L. Brain metabolite concentrations and redox states in rats fed diets containing 1,3-butanediol and ethanol. / R. L. Veech, R. L. Harris, M. A. Mehlman // Toxicology and applied pharmacology. – 1974. – Vol. 29. – № 2. – P. 196-203.

319. Veloso, D. The effects of intoxicating doses of ethanol upon intermediary metabolism in rat brain / D. Veloso, J. V. Passonneau, R. L. Veech // Journal of neurochemistry. – 1972. – Vol. 19. – № 11. – P. 2679-2686.

320. Wand, H. Influence of ethanol on isolated mitochondria / H. Wand, G. Bacigalupo // Biochemical Pharmacology. – 1966. – Vol. 15. – № 10. – P. 1491-1495.

321. Wilson, R. S. Oxygen analysis: advances in methodology / R. S. Wilson, M. B. Laver // Anesthesiology. – 1972. – Vol. 37. – № 2. – P. 112-126.

322. Wood, J. D. The effect of hypoxia on brain gamma-aminobutyric acid levels / J. D. Wood, W. J. Watson, A. J. Ducker // Journal of neurochemistry. – 1968. – Vol. 15. – № 7. – P. 603-608.

323. Wood, W. G. Membrane effects of ethanol: bulk lipid versus lipid domains / W. G. Wood, F. Schroeder // Life sciences. – 1988. – Vol. 43. – P. 467-475.

324. Wu, P. H. ATP distribution in rat brain / P. H. Wu, J. W. Phillis // Neurochem. res. – 1978. – V. 3. – № 5. – P. 563-571.

325. Yeh, J. Z. Interactions of acetaldehyde, ethyl alcohol and oxybarbiturates affecting mitochondrial functions / J. Z. Yeh, K. H. Byington // Biochemical pharmacology. – 1973. – Vol. 22. – № 16. – P. 2045-2057.

326. Yun, J. K. Cellular adaptive responses to low oxygen tension: apoptosis and resistance / J. K. Yun, T. S. Cormick, R. Judware // Neurochemical research. – 1997. – Vol. 22. – № 4. – P. 517-521.



327. Zerouga, M. Rat synaptic membrane fluidity parameters after intermittent exposures to ethanol in vivo / M. Zerouga, F. Beauge // Alcohol. – 1992. – Vol. 9. – № 4. – P. 311-315.

328. Антимутагенное действие пищевых добавок на основе субстратов энергетического обмена / Е. И. Маевский [и др.] // Материалы Всероссийского рабочего совещания «Митохондрии в патологии». – Пущино, 2001. – С. –167-169.

329. Грицук, А. И. Состояние энергетического обмена мышечной ткани при гипокинезии различной длительности / А. И. Грицук, Н. А. Глотов, А. В. Осипенко // укр. Биох. Журнал. – 1983. – № 4. – С. 420-424.

330. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Государственная программа национ. действий по предупреждению и преодолению пьянства и алкоголизма. – Минск, 2011. – Режим доступа: <http://www.minzdrav.gov.by>. – Дата доступа: 02.09.2011.

331. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Официальный статистический сборник Министерства здравоохранения РБ за 2008, 2010 годы. – Минск, 2010. – Режим доступа: <http://www.minzdrav.gov.by>. – Дата доступа: 02.09.2011.

332. Пермяков А. В., Витер В. И. Патоморфология и танатогенез алкогольной интоксикации. Ижевск: Экспертиза. – 2002. – 91 с.

333. Пиголкин Ю. И., Морозов Ю. Е., Мамедов В. К. Острая и хроническая алкогольная интоксикация: Руководство для врачей. М., 2003. – 198 с.

334. Н. Билибин Д. П., Дворников В. Е. Патопфизиология алкогольной болезни и наркомании. – М. 1991. – 104 с.

335. Сиволап, Ю. П. Алкогольная болезнь мозга: патогенез, клинические формы, современные подходы к лечению / Ю. П. Сиволап // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – 10, № 2. – С. 49-53.

336. Разводовский, Ю. Е. Суициды и алкогольные психозы в Беларуси: анализ временных серий / Ю. Е. Разводовский // Вестн. ВГМУ. – 2009. – 8, № 4. – С. 160-165.

337. Jiang Qi-ying, Hu Yan-qiu Нейроапоптоз в зрительной коре мышей после пренатального воздействия этанола. / Jiang Qi-ying, Hu Yan-qiu, Cheng Xiang-shu, Deng Jin-bo // Jierou



хуебао= Acta anat. sin. – 2007. – 38, № 4. – С. 400-404. – Кит.; рез. англ. – ISSN 0529-1356. – CN.

338. Зиматкин С. М. Окисление этанола в мозге / Зиматкин С. М. // Вопр. наркол. – 2007, № 2. – С. 58-63,77.

339. Молдавская, А. А Микроциркуляторное русло твердой оболочки головного мозга на этапах постнатального онтогенеза в условиях алкогольной интоксикации / Молдавская А. А., Калаев А. А. // Свободные радикалы, антиоксиданты и старение: Материалы Международной научной конференции, посвященной 75-летию академика РАЕН, заслуженного работника высшей школы РФ, доктора биологических наук, профессора Д. Л. Теплового, Астрахань, 1-3 нояб., 2006. – 2006. – С. 63-66

340. Зиматкин, С. М. Роль ацетальдегида в патогенезе алкоголизма / Зиматкин С. М. // Наркология. – 2007, № 12. – С. 91-103.

341. Deficiency of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) worsens alcohol-induced microencephaly and neuronal loss in developing mice / Bonthius Daniel J., Tzouras Gerogios, Karacay Bahri, Mahoney Jolonda, Hutton Ana, McKim Ross, Pantazis Nicholas J.// Dev. Brain Res. [КЭ]. – 2002. – 138, № 1. – С. 45-59.

342. Ethanol alters lipid profiles and phosphorylation status of AMP-activated protein kinase in the neonatal mouse brain / Saito Mariko, Chakraborty Goutam, Mao Rui-Fen, Wang Ray, Cooper Thomas B., Vadasz Csaba, Saito Mitsuo // J. Neurochem. [КЭ]. – 2007. – 103, № 3. – С. 1208-1218.

343. Xu Yajun. Влияние этанола на развитие нейробластов мышечной / Xu Yajun, Li Yong// Weisheng yanjiu = J. Hyg. Res. – 2007. – 36, № 5. – С. 568-571. – Кит.; рез. англ. – ISSN 1000-8020. – CN.

344. Влияние внутриутробного воздействия алкоголя на нейроапоптоз в гиппокампе у крыс / Hu Yanqiu, Jiang Qiying, Cheng Xiangshu, Deng Jinbo// Zhengzhou daxue хуебао. Yixueban= J. Zhengzhou Univ. Med. Sci. – 2007. – 42, № 5. – С. 851-853. – Кит.; рез. англ. – ISSN 1671-6825. – CN.

345. Гидранович Л. Г. Особенности протеолиза в ткани головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации / Гидранович Л. Г., Ходос О. А., Сачек М. М. // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2008. – 7, № 1. – С. 24-31.

346. Арльт, А. В., Изучение скорости мозгового кровотока при алкогольной интоксикации / Арльт А. В., Молчанов А. А.,

Ивашев М. Н. // Фармация (Россия). – 2009, № 4. – С. 50-52.

347. Dysregulation of cell death machinery in the prefrontal cortex of human alcoholics/ Johansson Sofia, Ekström Tomas J., Marinova Zoya, Цквист Anna, Sheedy Donna, Garrick Therese, Harper Clive, Kuzmin Alexander, Yakovleva Tatjana, Bakalkin Georgy // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* [КЭ]. – 2009. – 12, № 1. – С. 109-115.

348. Леднова, М. И. Исследование ЭЭГ-реакции на функциональные нагрузки у лиц, злоупотребляющих алкоголем / Леднова М. И., Иваницкая Л. Н., Пустовая О. В. // *Валеология.* – 2010, № 3. – С. 4-9.

349. Фетальный алкогольный синдром: клинико-экспериментальные сопоставления / Шилко В. И., Малахова Ж. Л., Бубнов А. А., Базарный В. В., Клейн А. В. // *Наркология.* – 2009, № 8. – С. 38-40.

350. Токсикокинетика ацетальдегида в организме белых мышей / Головенко Н. Я., Ларионов В. Б., Овчаренко Н. В., Цапенко Ж. Н. // *Токсикол. вестн.* – 2008, № 6. – С. 16-20.

351. Дробленков А. В. Структурные изменения в мезокортиколимбической дофаминергической системе мозга при длительной алкоголизации крыс / Дробленков А.В., Лебедев А. А., Шабанов П. Д. // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2008. – 146, № 12. – С. 698-700.

352. Протекторний вплив N-стеароплетаноламіну за гостроп алкогольноп інтоксикаціп шурів / Гуда Н. М., Горідько Т. М., Стогній Н. А., Клімашевський В. М., Мегедь О. Ф., Косякова Г. В., Шовкун С. А., Кіндрук Н. Л., Бердишев А. Г. // *Укр. біохім. ж.* – 2010. – 82, № 2. – С. 42-52. – Укр.; рез. англ.; рус. – ISSN 0201-8470.

353. Victor, M. The role of hypomagnesemia and respiratory alkalosis in the genesis of alcohol-withdrawal symptoms. *Ann N Y Acad Sci.* 1973 Apr. 30; 215:235-48.

354. Жислин, С. Г. Очерки клинической психиатрии. – М.: Медицина, 1965. – 320 с.

355. Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med.* 1987 Dec; 107(6):875-89.

356. Нужный, В. П., Тезиков Е. Б., Успенский А. Е. Постинтоксикационный алкогольный синдром. // *Вопр. наркологии*, 1995. – № 2. – С.51-59.

357. Козлов, А. А., Простакова Т. М., Берковский А. Л. Пособие для врачей-лаборантов по методу определения гемоглобина / Москва, 2006, – 37с.

358. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах / Акимов П. А., Орбиданс А. Г., Терехин Г. А., Терехина Н. А. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2010, № 2. – С. 15-17.

359. Роль потенциалзависимых анионных каналов внешней мембраны митохондрий в регуляции клеточного метаболизма / Холмухамедов Э. Л., Черни К., Ловлэйс Г., Беесон К. С., Бейкер Т. Г., Джонсон К. Б., Педиадитакис П., Теплова В. В., Тикунов А., МакДоналд Д., Лемастрес Д. Д. // Биофизика. – 2010. – 55, № 5. – С. 822-833.

360. Состояние системы энергопродукции печени и головного мозга крыс при острой и хронической интоксикации этанолом / Петрова З. В., Коршунов Д. А., Слепичев В. А., Зюзькова Ю. Г., Яновская Е. А., Стыкон Г. А., Удут В. В. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2010. – 149, № 2. – С. 169-173.

361. Давлятова, Е. Ш. Влияние употребления легких алкогольных напитков на структурно-функциональное состояние печени / Давлятова Е.Ш. // Сборник материалов 71 Международной итоговой студенческой научно-практической конференции, посвященной 130-летию со дня рождения профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого и 65-летию КрасГМА. – 2007. – С. 184-185.

362. Кильдебекова Р. Н. Некоторые биохимические параметры крови у больных острой алкогольной интоксикацией и их связь с выраженностью гипоксии / Кильдебекова Р. Н., Фаршатов Р. С., Савлуков А. И. // Фундам. исслед. – 2009, № 8. – С. 61-62.

363. Влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на секрецию гормонов и регуляцию углеводного обмена / Михайлов В. И., Ревенко В. И., Ракицкий Г. Ф., Михайлова Н. В. // Вестн. неврол., психиатрии и нейрохирургии. – 2009, № 4. – С. 61-64.

364. Активность ферментов глюконеогенеза при хроническом воздействии этанола / Гидранович В. И., Гидранович Л. Г., Коровайко О. В., Ходос О.А. // Весн. Віцеб. дзярж. ун-та. – 2008, № 2. – С. 147-155, 176.

365. Нарушения памяти и процесса обучения у потомков алкоголизованных самок крыс и возможность коррекции этих изменений / Мусеридзе Д. П., Цайшвили Ц. С., Сванидзе И. К., Ханаева З. // Нейрофизиология. – 2008. – 40, № 2. – С. 130-136.

366. Коррекция метаболических нарушений, вызванных хронической алкоголизацией, препаратом «Тыквеол» / Микашинович З. И., Летуновский А. В., Воронкин Д. А., Белоусова Е. С. // Вестн. РУДН. Сер. Мед. – 2008, № 7. – С. 450-454.

367. Андрієвський Г. В. Порушення цитоскелета астроглії та нейронів у головному мозку щурів при тривалому впливі етанолу та корекція цих розладів гідратованим фулереном  $C_{60}$  / Андрієвський Г. В., Тихомиров А. О., Недзвецький В. С. // Нейрофизиология. – 2008. – 40, № 4. – С. 331-339, 383.

Научное издание

**Лелевич Анна Владимировна**  
**Лелевич Сергей Владимирович**

**НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА  
ПРИ ВВЕДЕНИИ ЭТАНОЛА В ОРГАНИЗМ**

*Монография*

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка И. И. Прецкайло  
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 30.10.2017.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл. печ. **7,67** л. Уч.-изд. **5,86** л. Тираж **50** экз. Заказ **144**.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет»  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.