

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

С.В. ЛЕЛЕВИЧ
А.Г. ВИНИЦКАЯ
В.В. ЛЕЛЕВИЧ
В.М. ШЕЙБАК

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Монография

Гродно 2013

УДК 612.396.22 : 612.612.821.44] – 085.27
ББК 52.817.17.9
М 54

Рекомендовано редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ»
(протокол № 13 от 14 ноября 2013 г.)

Авторы: доцент кафедры клинической лабораторной
диагностики и иммунологии, к.м.н.. доц. С.В. Лелевич

вед. научн. сотрудник НИЧ, канд. биолог. наук, доцент
А.Г. Веницкая;

заведующий кафедрой биологической химии, руководитель
Центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением,
д-р мед. наук, проф. В.В. Лелевич;

профессор кафедрой биологической химии, д-р мед. наук,
доц. В.М. Шейбак

Рецензенты: Зав. каф. биохимии УО «Гродненский государственный
университет имени Я.Купалы», д-р биол. наук, доцент,
И.Б. Заводник

Зав. отделом биохимической фармакологии ГП «Институт
биохимии биологических активных соединений НАН
Беларуси», д-р мед. наук, профессор В.У. Буко

Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации:
монография / С.В. Лелевич, А.Г. Веницкая. В.В. Лелевич, В.М.
Шейбак

*Монография содержит анализ литературных источников и данных
собственных исследований авторов о метаболических нарушениях в органах и тканях,
вызванных алкогольной интоксикацией. Рассматриваются подходы метаболической
коррекции этих нарушений путем назначения различных биологически активных
соединений.*

*Издание предназначено для научных сотрудников, студентов биологических и
медицинских специальностей, аспирантов, врачей, и всех тех, кто интересуется
проблемами патогенеза алкоголизма, и работает в области наркологии и психиатрии.*

Рисунков – 1. Таблиц – 14. Библиография – 379.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	
ВВЕДЕНИЕ	
ГЛАВА 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	
1.1. Центральные эффекты острой алкогольной интоксикации	
1.2. Влияние острой алкогольной интоксикации на другие органы и ткани	
ГЛАВА 2. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	
2.1. Центральные эффекты хронической алкогольной интоксикации	
2.2. Влияние хронической алкогольной интоксикации на метаболические процессы в периферических тканях	
2.2.1. Метаболические нарушения в печени при хронической алкогольной интоксикации	
2.2.2. Метаболические нарушения в скелетной мускулатуре при хронической алкогольной интоксикации	
ГЛАВА 3. ПРЕРЫВИСТАЯ АЛКОГОЛЬНАЯ ИНТОКСИ- КАЦИЯ – НОВАЯ МОДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛКОГОЛИЗМА	
3.1. Метаболические нарушения при прерывистой алкогольной интоксикации с 4-дневными периодами введения этанола	
3.2 Свободные аминокислоты плазмы крови крыс в условиях прерывистой алкоголизации с 4-дневными периодами введения этанола	
3.3 Структура фонда аминокислот плазмы крови крыс в условиях прерывистого введения этанола с 7-дневным режимом отмены этанола	
ГЛАВА 4. КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕ- НИЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	
ЛИТЕРАТУРА	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААК – ароматические аминокислоты
ААС – алкогольный абстинентный синдром
АПН – алкогольная полиневропатия
АДГ – алкогольдегидрогеназа
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АлДГ – альдегиддегидрогеназа
АРУЦ – аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
БПЗ – болезни патологической зависимости
В/бр – внутрибрюшинно
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГАМК – γ -аминомасляная кислота
ГАМК-Т – ГАМК-трансаминаза
ГА – гликогенные аминокислоты
ГДК – глутаматдекарбоксилаза
ГГС – гипоталамо-гипофизарно-гонадная система
ГГПС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГК – гексокиназа
ГЛК – глюкокиназа
Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат
ГРФ – гонадотропин-рилизинг фактор
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДА – дофамин
ЗА – заменимые аминокислоты
ИЛ-12 – интерлейкин-12
ИНФ- γ – интерферон- γ
КА – кетогенные аминокислоты
КоASH – коэнзим А
КСТ – количественное сенсорное тестирование
КРФ – кортикотропин-рилизинг фактор
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
НА – незаменимые аминокислоты
НАД⁺ – никотинамиддинуклеотид окисленная форма
НАДН – никотинамиддинуклеотид восстановленная форма
НАДФ⁺ – никотинамиддинуклеотид фосфат окисленная форма
НАДФН – никотинамиддинуклеотид фосфат восстановленная форма

ПАВ – психоактивные вещества
ПГЕ – простагландин Е
ПК – пируваткиназа
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПФП – пентозофосфатный путь
РНК – рибонуклеиновая кислота
СДГ – сукцинатдегидрогеназа
Тау – таурин
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тироксин
ТГИХ – тетрагидроизохинолины
ТК – транскетолаза
ТТГ – тиреотропный гормон
ЦК – цистеиновая кислота
ЦТК – цикл трикарбоновых кислот
ЦНС – центральная нервная система
6-ФГДГ – 6-фосфоглюконатдегидрогеназа
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ФФК – фосфофруктокиназа
ФЭА – фосфоэтаноламин
ЦНС – центральная нервная система
ЦТК – цикл трикарбоновых кислот
ЭА – этаноламин
ЭМГ – электромиография
ЯПА – янтарный полуальдегид
ЯПА-ДГ – ЯПА-дегидрогеназа
ЯПА-Р – ЯПА-редуктаза
СУР2Е1 – цитохром Р450 2Е1
mTOR – рецепторный комплекс млекопитающих, чувствительный к рапамицину
NMDA-рецепторы – ионотропные глутаматергические рецепторы, селективно связывающие N-метил-D-аспартат
SAM – S-аденозинметионин
VTA – вентральная область покрышки (ventral tegmental area)

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечается значительный рост распространенности алкоголизма в Республике Беларусь, России и других странах СНГ. Это подтверждается количеством потребляемого алкоголя на душу населения, увеличением числа алкогольных психозов, смертностью от алкоголизма и его осложнений. При всем многообразии подходов в изучении патогенетических звеньев возникновения и формирования алкоголизма в настоящее время нет четкой, научно-обоснованной концепции его развития. Следствие этого – отсутствие единых схем и методов лечения.

Алкоголь является одним из самых распространенных психоактивных веществ, которое обладает опьяняющими свойствами, выраженным седативным эффектом, способностью вызывать расстройство сознания с развитием коматозного состояния и возможностью летального исхода. Хроническая интоксикация этанолом приводит к развитию физической зависимости с неудержимым влечением к алкоголю, запойным пьянством, развитию абстинентных расстройств после прекращения его систематического приема. В тяжелых случаях алкогольного абстинентного синдрома могут отмечаться судорожные явления и психотические расстройства. Помимо нервно-психических нарушений формируется ряд соматических последствий, являющихся причиной высокой смертности среди больных алкоголизмом. Наиболее частые из них – алкогольный гепатит и цирроз. Кроме печени повреждается миокард (миокардиопатия, миокардиодистрофия), скелетная мускулатура (миопатии), периферическая и центральная нервная система (полинейропатии и энцефалопатия). Подобные повреждения обусловлены длительным токсическим воздействием этанола и основного продукта его метаболизма – ацетальдегида, а также в определенной степени, опосредованы нарушением поступления и развитием дефицита ряда незаменимых нутриентов.

Этанол является одновременно источником энергии и сильным фармакологическим агентом. Его избыточное поступление в организм блокирует или нарушает функционирование отдельных реакций метаболизма, изменяет всасывание и транспорт многих незаменимых нутриентов.

Развивающиеся метаболические сдвиги сами становятся механизмом, усугубляющим патологию. Доказано, что поступление этанола в организм в дозах, не вызывающих прямого повреждения тканей, но тем не менее приводящих к различного рода расстройствам, начинается с действия на клетку. В случае систематического приема алкоголя достаточно продолжительные функциональные нарушения на клеточном уровне – причина возникновения соматических поражений при алкоголизме.

Острая и хроническая токсичность этанола во многом обусловлена продуктом его метаболизма – ацетальдегидом. Искусственное повышение концентрации ацетальдегида используется наркологами как принцип аверсивной терапии, реализуемой путем назначения ингибиторов ацетальдегиддегидрогеназы. Хроническое потребление алкоголя сопровождается снижением способности печени окислять ацетальдегид, что ведет к увеличению его уровня в крови, а также к необходимости его связывания и окисления в других тканях. Лечение и профилактика алкоголизма основывается на координации усилий широкого круга специальных служб, обеспечивающих общую медицинскую и социальную помощь больным алкоголизмом.

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

Значительный вклад в разработку и обоснование метаболической терапии алкоголизма и его осложнений внесли исследования, проведенные сотрудниками лаборатории медико-биологических проблем наркологии и кафедры биохимии Гродненского государственного медицинского университета, Института биохимии НАН РБ. В представленной монографии обобщены обширные литературные данные и результаты исследований авторов о метаболических нарушениях при различных формах алкогольной интоксикации и подходы к их целенаправленной коррекции.

ГЛАВА 1

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Алкоголизм является комплексным заболеванием, с поэтапным развитием, которое невозможно охватить на основе применения ряда экспериментальных моделей [1-3]. Тем не менее, в современных исследованиях этой патологии и других болезней зависимости активно используются следующие поведенческие модели, симулирующие ситуации, случающиеся в человеческой популяции:

- Однократное введение животным различных доз этанола (острая алкогольная интоксикация).
- Изучение алкогольной мотивации (drug discrimination), на основе использования генетических линий животных, предпочитающих и не предпочитающих этанол.
- Самовведение алкоголя (self-administration).
- Хроническая алкогольная интоксикация и моделирование синдрома зависимости от алкоголя.
- Моделирование алкогольной абстиненции.
- Прерывистая алкогольная интоксикация [4-6].

Термин «острая алкогольная интоксикация» включает в себя ряд состояний организма, возникающих при однократном введении этанола в определенных дозах. У животных по мере увеличения концентрации этанола в крови последовательно наблюдаются следующие поведенческие эффекты — активация локомоторной активности, затем гипотермия, нарушения локомоторной функции, кома, смерть [1, 3, 7]. При средней степени алкогольного отравления у животных (атаксии 1 и 2 по интоксикационной шкале Майхровича) возникают нарушения моторики, включающие потерю координации движений, седацию вплоть до снотворного действия этанола при дозе $1/2 LD_{50}$ [1, 2].

Изучение эффектов этанола при его однократном введении входит в задачи, как фундаментальной науки, так и практической медицины. В медицине проблема алкогольных отравлений особенно актуальна в связи с высокой частотой их смертельных исходов [8]. Острые отравления алкоголем представляют собой «острую химическую травму», развивающуюся вследствие попадания в организм токсической дозы этилового спирта. Так, в

России количество отравлений этиловым спиртом и его суррогатами за год является одним из самых высоких в мире и превышает аналогичный показатель в США в 87,5 раза [9].

К настоящему времени накоплено достаточно много фактического материала о влиянии однократных, в том числе токсических доз этилового спирта на физиологические и метаболические процессы в органах и тканях [10-13]. В организме человека продолжительность алкогольной интоксикации (клиренс экзогенного этанола) определяется особенностями физико-химических процессов токсикокинетики этилового спирта, включающей в себя его распределение, метаболизм и выведение [8]. При приеме спиртных напитков концентрации этанола возрастают быстро, а уменьшаются постепенно и медленно. Известно, что скорости поступления, а, следовательно, и концентрации экзогенного алкоголя в крови, органах и тканях неодинаковы. Общие закономерности этих различий хорошо изучены и используются в судебно-медицинской практике для установления условных стадий и фаз алкогольной интоксикации [8].

Этанол относится к группе депрессантов, угнетающих центральную нервную систему. Он представляет собой бесцветную, летучую жидкость с характерным резким запахом и жгучим вкусом. Этиловый спирт легко воспламеняется и горит, хорошо растворим в воде. Его относительная плотность 0,813-0,816, температура кипения 77-78,5°C. В организме содержатся небольшие количества эндогенного этанола, в крови его концентрация от 0,0014 до 0,01%.

Этанол является хорошим растворителем и консервантом, поэтому его используют для приготовления настоек и экстрактов. В медицинской практике этанол применяют для получения местного, резорбтивного и отчасти рефлекторного эффектов. При местном применении этанол обладает антисептическими свойствами, вызывая денатурацию белков цитоплазмы микробных клеток. Поэтому его используют для обработки рук хирурга перед операцией, обеззараживания кожи операционного поля, стерилизации инструментов. При местном применении проявляется раздражающее действие алкоголя. Это используют для обтираний и компрессов. При приеме внутрь происходит

раздражение слизистых оболочек желудка, что может вызвать рвоту.

При приеме внутрь реализуется резорбтивное действие этанола. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Начинается его всасывание в полости рта и пищеводе, около 20% всасывается в желудке и 80% в двенадцатиперстной кишке [8]. Быстрота всасывания зависит от крепости напитка: быстрее всасываются слабые 10% растворы, более крепкие (около 40%) всасываются медленнее из-за дубящего свойства этилового спирта на слизистую, местного сужения сосудов и нарушения эвакуации. Если желудок до приема алкоголя был наполнен пищей, всасывание значительно замедляется.

Из крови этанол путем пассивной диффузии очень быстро проникает во все ткани и жидкие среды организма. При уменьшении концентрации в крови он диффундирует из тканей обратно в кровь. Из сосудов легких этанол проникает в альвеолы и выдыхаемый воздух. Соотношение концентрации алкоголя в крови и альвеолярном воздухе является постоянным и составляет около 2100 : 1. Этанол обладает выраженной органотропностью: в головном мозге его концентрация превосходит содержание в крови (мозг насыщен алкоголем даже в фазе его элиминации), этанол концентрируется также в секрете простаты, в яичках и сперме, оказывая токсическое влияние на половые клетки. Этанол прекрасно проникает через плаценту, выводится и с молоком.

Этанол обладает высокой калорийностью: при сгорании в организме 100 г этанола выделяется 710 ккал. В критических случаях больным, находящимся на парентеральном питании, его вливают внутривенно (50-70 г/сутки). Это вместе с отмеченными резорбтивными эффектами служит причиной включения его в некоторые противошоковые жидкости. Прием этанола с целью повышения устойчивости к холоду не может быть оправдан: под влиянием алкоголя возрастает теплопродукция, но одновременно возрастает и теплоотдача. Расширение кожных сосудов создает ложное ощущение тепла, но растет его потеря за счет радиации и потоотделения.

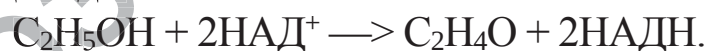
Известно, что этанол легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и проникает из кровяного русла в мозг, взаимодействуя с нервными клетками. Клеточные мембраны представляют серьезный барьер, ограничивающий

внутриклеточную среду от внеклеточной, который избирательно регулирует проникновение в клетку отдельных ионов, воды и других молекул. Однако межклеточные мембраны легкопроницаемы для этанола. Согласно «мембранной гипотезе», алкоголь действует на мембрану нервных клеток дестабилизирующе, изменяя физические свойства ее липидных компонентов таким образом, что повышается «жидкость» мембраны [14].

Большинство исследований продемонстрировало, что мембранная гипотеза позволяет объяснить только действие высоких доз алкоголя, способных вызывать седативный и обезболивающий эффекты [15]. Однако она не может объяснить эффекты малых доз этанола, в частности эйфорию и уменьшение чувства страха. В то же время существуют данные, что эти эффекты этанола обусловлены его взаимодействием со специфическими рецептивными полями клеточных мембран. Подчеркивается, что эти связанные с мембраной белки реагируют исключительно на малые концентрации этанола [16].

Элиминация этанола осуществляется путем экскреции в неизмененном виде и путем биотрансформации. В неизмененном виде он удаляется легкими, почками, молочными и потовыми железами, с калом. Биотрансформация этанола протекает в основном в печени и включает три этапа:

1. Окисление в цитозоле гепатоцитов с помощью специфического фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) в присутствии НАД⁺ до ацетальдегида:



Этот путь играет решающую роль у здоровых людей, так как он метаболизирует до 90% принятого этанола.

2. Окисление с помощью неспецифической микросомальной этанольоокисляющей системы печени с участием цитохрома Р-450.
3. Окисление с помощью каталазы, оксидаз и пероксидаз тканей. По этому пути обычно биотрансформируется 2-3% алкоголя, но у больных алкоголизмом людей его роль возрастает.

Завершающим этапом биотрансформации ацетальдегида является его превращение под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы (АлДГ) в ацетат, который при участии ацетил-КоА окисляется до углекислого газа и воды:

$C_2H_5OH \rightarrow \text{ацетат} \rightarrow CO_2 + H_2O + \text{энергия}$.

Этанол подвергается метаболизму с постоянной скоростью, не зависящей от его концентрации в крови, но пропорциональной массе печени и тела. В течение часа у человека со средней массой тела метаболизируется около 10 г абсолютного алкоголя.

Эндогенные алкоголь и ацетальдегид обнаружены практически во всех органах. Считается, что широкий диапазон физиологического их содержания характеризует индивидуальную толерантность к алкоголю [17], а деградация систем их эндогенного синтеза (теория «двууглеродного голода») ведет к возникновению физической зависимости.

По имеющимся сведениям, многообразные эффекты алкогольной интоксикации связаны с действием, как самого этанола, так и его метаболита – ацетальдегида [18-21]. Оба соединения обладают прямым мембранотоксическим действием, интенсифицируют процессы перекисного окисления липидов [22], нарушают механизмы переноса кальция в плазматической мембране и саркоплазматическом ретикулуме, негативно влияют на процесс транспорта кислорода, активируют выброс катехоламинов [23], формируют синдром эндогенной интоксикации и содействуют развитию токсического поражения головного мозга и нарушению регуляции систем жизнеобеспечения [24].

1.1 Центральные эффекты острой алкогольной интоксикации

В настоящее время доказано, что в патогенезе алкогольных интоксикаций и танатогенезе алкогольных отравлений, особо важное значение имеют нарушения функций головного мозга [8, 24]. Действие алкоголя на ЦНС бифазно: в малых дозах он оказывает стимулирующее действие, при более высоких – общее угнетение сенсорно-двигательной функции. Поведенческие эффекты этанола, возникающие при средней степени алкогольной интоксикации лабораторных животных, проявляются в виде нарушений двигательной активности, включающее в себя следующие компоненты: седацию, потерю координации движений, общее мышечное расслабление вплоть

до развития этанол-индуцированного сна (при действии дозы этанола $\frac{1}{2}$ LD 50) [7, 25].

У людей при использовании небольших доз возникает стадия возбуждения, являющаяся следствием ослабления процессов торможения [10, 11]. Она длится долго и характеризуется нарушением психомоторных реакций, развитием эйфории, снижением самоконтроля и работоспособности. Уже после небольших доз алкоголя происходит угнетение сосудодвигательного центра, приводящее к расширению сосудов кожи. Этанол обладает умеренной анальгезирующей активностью, уменьшает остроту восприятия стрессовых факторов, снижает чувство страха.

Острая и хроническая алкогольная интоксикация сопровождается нарушением функционирования ряда нейротрансмиттерных систем: серотонинергической, дофаминергической, а также систем возбуждающих и тормозных аминокислот-трансммиттеров [26-29]. Этанол способен к инициированию апоптотической нейродегенерации [30-32].

При острой интоксикации этанолом изменение функций центральной нервной системы и различных органов человека является следствием его воздействия на организм не столько самого алкоголя, сколько его основного метаболита — ацетальдегида. Действие этанола и ацетальдегида на нервную систему проявляется нейротоксическими, метаболическими и нейромодуляторными эффектами, выраженность которых определяется дозой вводимого этанола [33]. Ацетальдегид увеличивает высвобождение из адренаргических окончаний катехоламинов, которые повышают тонус резистивных сосудов (артерий мышечного типа, артериол) [34-38].

Показано, что ацетальдегид способен конденсироваться с некоторыми катехоламинами, в частности с дофамином, с образованием тетрагидроизохинолинов (ТГИХ). Один из ТГИХ — сальсолинол, аналог гигантина, вызывающего галлюцинации, провоцирует абстиненцию [39]. Конденсация ацетальдегида с серотонином приводит к образованию ингибитора моноаминоксидазы — гармалина, также являющегося сильным галлюциногеном. Интенсивное окисление этанола ведет в мозге к накоплению НАДН, НАДФН, которые могут изменить обмен катехоламинов с образованием ТГИХ, накапливающихся в

нейронах мозга и действующих по типу «ложных медиаторов», заменяющих катехоламины. ТГИХ способствуют высвобождению эндорфинов и сами могут активировать опиатные рецепторы [38].

Этанол и его метаболит ацетальдегид способны непосредственно связываться с белками нейрональных мембран, снижать активность ферментов, ингибировать синаптические рецепторы, изменять секрецию нейромедиаторов, модулируя тем самым возбудимость нейронов [40]. Механизм первичного действия этанола на нейронные структуры связан с его липофильностью, легким прохождением через сосудистую стенку и гематоэнцефалический барьер и относительно равномерным распределением в различных отделах мозга. Липотропность алкоголя приводит к изменению проницаемости мембран, их «текучести», нарушению структуры и увеличению жесткости [14].

Литература последних лет изобилует данными о многообразных, часто сопряженных изменениях в головном мозге, вызываемых алкоголем в кругообороте ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), дофамина, норадреналина, серотонина, метэнкефалина и циклических нуклеотидов [21, 27, 35-40]. На этой основе предложены эффективные антиалкогольные препараты, одни из которых угнетают активность дофаминергических или серотонинергических структур мозга, другие — препятствуют разрушению эндогенных энкефалинов и эндорфинов [41]. Клиническая неврология и наркологическая токсикология подтверждают характеристику экзогенных этанола и ацетальдегида, как токсинов нейротропного действия. При отравлении алкоголем в головном мозге трупов методом газожидкостной хроматографии установлено увеличение содержания этанола и ацетальдегида [8, 24].

Наиболее изученным рецептивным элементом, связанным с действием этанола, является ГАМК_A/бензодиазепиновый рецептор. В настоящее время, накоплено много доказательств нейротоксических эффектов этанола, через его действия в качестве агониста ГАМК-ергической системы типа барбитурата [28, 42-46]. Помимо этого доказано непосредственное действие острой и хронической алкогольной интоксикации на функции

дофаминергической, норадреналинергической, серотонинергической, ацетилхолинергической систем ЦНС, а также метаботропных опиатных рецепторов [33, 47] .

Согласно современным представлениям, подкрепляющее действие наркогенов (этанол, опиные наркотики), связывают с активацией областей головного мозга, ответственных за «систему награды» [10, 48, 49]. Физиологическая «система награды», ответственная за формирование алкогольной (наркотической) зависимости, состоит из структур медиального переднемозгового пучка, включая гипоталамус и структуры расширенной миндалины (*extended amygdala*), медиальную часть прилежащего ядра (*nucleus accumbens*), вентральную область покрышки (*ventral tegmental area, VTA*) [10, 50] (Рис. 1.1). Основную роль в развитии подкрепляющего действия наркогенов играют изменения в активности дофаминергических, ГАМК-ергических и опиатных нейронов [10, 48].

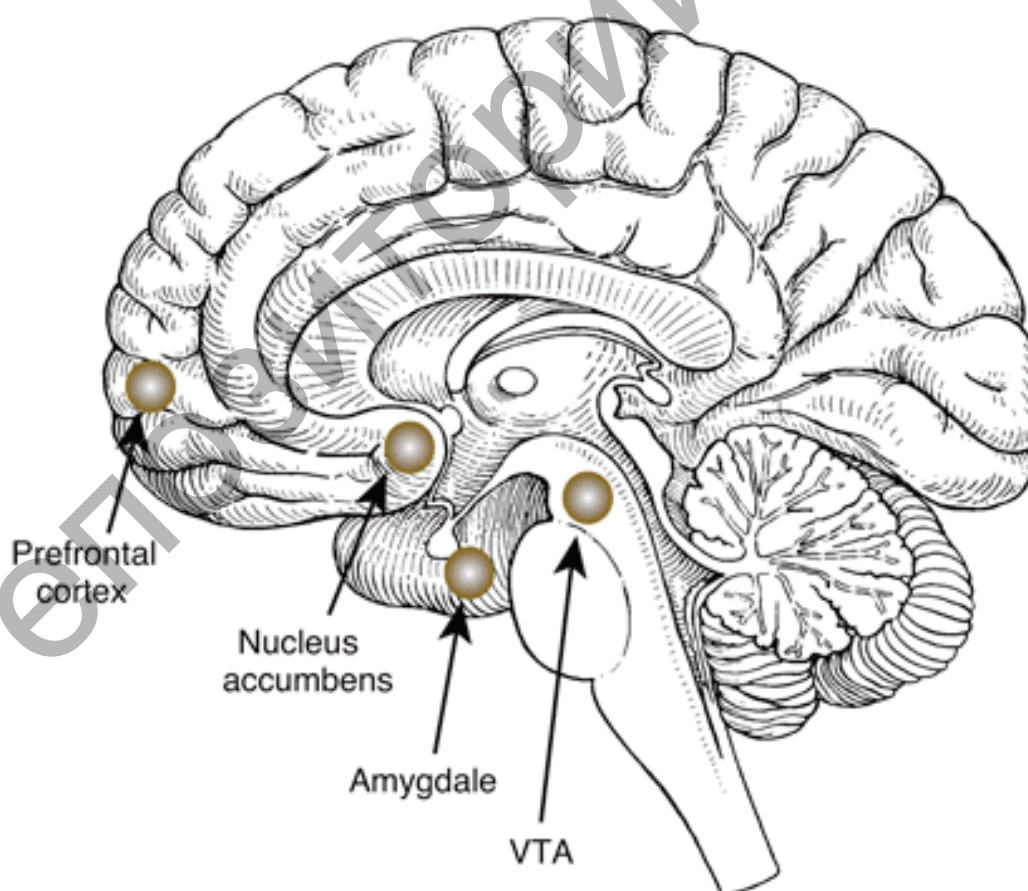


Рисунок 1.1 - Локализация некоторых компонентов «системы награды» в головном мозге [50]

На животных моделях острой алкогольной интоксикации продемонстрировано усиление дофаминергической проводимости в некоторых отделах ЦНС, сопровождаемой повышением концентрации экстраинаптического дофамина, что является основной причиной стимулирующего действия небольших доз этанола [33, 51]. Методом позитронно-эмиссионной томографии было показано, что однократный прием алкогольных напитков сопровождается у людей-добровольцев усиленным выделением дофамина в стриатуме [52].

Согласно некоторым данным, непосредственной причиной повышения уровня дофамина в ЦНС при острой алкогольной интоксикации, могут быть прямое возбуждение этанолом дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки [53, 54]. В опытах *in vitro* показано активирование дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки при непосредственном введении этанола (20-230 мМ) [54]. По альтернативной гипотезе активация этанолом дофаминергических нейронов может происходить через его взаимодействие с ГАМК_A-ергическими ионотропными рецепторами [26, 27, 33, 43, 55, 56].

Этанол оказывает снотворное и анксиолитическое действие при однократном введении, подобно барбитуратам и бензодиазепинам, поскольку, модулирует активность ГАМК_A-ергических рецепторов [27, 46, 57-59]. По другим данным, ГАМК-ергической системы отвечает также за мотивацию к потреблению этанола, поскольку введение животным антагонистов ГАМК_A-ергических рецепторов уменьшало употребление ими растворов этанола в условиях свободного выбора [27, 60, 61]. Гипотеза о роли ГАМК-ергической системы ЦНС в проявлении некоторых острых эффектов этанола нашла подтверждение в ранних работах [62, 63], согласно которым введение агонистов ГАМК_A-ергических рецепторов усиливало поведенческие эффекты этанола, тогда как антагонисты ослабляли проявления острой алкогольной интоксикации.

Механизм взаимодействия этанола и ГАМК-ергической системы ЦНС остается еще невыясненным. Существует мнение о способности этилового спирта непосредственно взаимодействовать с ГАМК_A-ергическим рецептором [64]. Другие исследователи указывают на то, что этанол повышает

активность ГАМК_A-ергическим рецептором непрямым образом через фосфорилирование протеинкиназой C [65, 66], действие нейроактивных стероидов [67-70], или путем ингибирования NMDA рецепторов [71]. Однако, в одной из структур головного мозга, вентральной области покрышки, этанол скорее угнетает ГАМК-ергическую активность, что приводит к активации дофаминергических нейронов системы «вентральная область покрышки – прилежащее ядро», отвечающих за подкрепляющий эффект этанола [72].

По другим данным взаимодействие этанола с ГАМК-ергической системой ЦНС может осуществляться на уровне других фармакологически значимых звеньев ГАМК-ергической системы ЦНС, включая процесс выделения нейромедиатора и его метаболизм. Введение однократных доз этанола приводило к усилению выделения нейромедиатора в синаптическую щель через модуляцию мембранотропных ГАМК_B-ергических нейронов [26, 61].

Помимо состояния рецепторного комплекса, не менее важным показателем активности системы ГАМК является оборот ГАМК между двумя «метаболическими» пулами, который определяет количество активного нейромедиатора в синаптической щели [73-77]. Именно поэтому определение в содержании ГАМК общем мозге не является критерием, достаточным для изучения психофармакологических эффектов этанола, так как реальные изменения в целой ткани могут быть скрыты глубокими биохимическими изменениями в разных биохимических компартментах [74, 78].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором головного мозга, и имеются доказательства ее участия в проявлении различных эффектов алкогольной и морфиновой интоксикации [79, 80], отравлениях, вызванных бензолом [81] и пентохлоронафталенами [74]. В литературе обмен ГАМК иногда называют «ГАМК-шунт» благодаря сопряжению его реакций с циклом трикарбоновых кислот [82-86].

Острая алкогольная интоксикация средней степени тяжести (дозы 3—4,5 г/кг, в/бр) вызывает у крыс активацию ГАМК-ергической активности и увеличение содержания ГАМК в ряде структур мозга крыс [87]. Полагают, что основной причиной

изменения содержания ГАМК при однократном введении этанола является угнетение ее катаболизма [88, 89]. В других работах подчеркивается роль фермента синтеза ГАМК — глутаматдекарбоксилазы (ГДК), активность которого была снижена при остром введении крысам этанола в дозе 4 г/кг (в/бр) [90]. Активность фермента катаболизма ГАМК — ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) практически не менялась в общем гомогенате мозга крыс при внутрибрюшинном введении растворов этанола в дозах 1-2 г/кг [89], но повышалась у крыс в больших полушариях и мозжечке при дозе этанола 2 г/кг [91]. Этанол в дозе 4 г/кг (в/бр) увеличивал активность ГАМК-Т в коре больших полушарий и незначительно снижал ее в мозжечке. Большие дозы этанола (6-8 г/кг) вызывали угнетение, как синтеза, так и деградации ГАМК в изученных структурах мозга [91]. На основании этих данных авторы делают вывод о нарушении баланса между синтезом и утилизацией ГАМК как основной причине изменения функционального состояния ГАМК-ергических нейронов в зависимости от дозы этанола.

Исходя из гипотезы «мембранотропного» действия этанола [14, 92], первичными мишенями для атак молекул этилового спирта или его метаболитов могут быть клеточные мембраны, а также мембраны митохондрий, куда встроены ферменты катаболизма ГАМК (ГАМК-Т и дегидрогеназа янтарного полуальдегида (ЯПА-ДГ)) [90, 91], тогда как изменение активности цитозольной ГДК может быть обусловлено другими факторами. Кроме того, на активность дегидрогеназ ЯПА-ДГ и ЯПА-Р может влиять соотношение $\text{НАДН}/\text{НАД}^+$ ($\text{НАДФН}/\text{НАДФ}^+$), которое увеличивается при острой алкогольной интоксикации [91].

Наши результаты, полученные при введении крысам наркотической дозы этанола 3,5 г/кг (в/бр) [78], также свидетельствуют, что действие этанола проявляется более выражено на активность ЯПА-ДГ, которая наиболее прочно связана с внутренней митохондриальной мембраной, и менее выражено — на активность ГАМК-Т [73, 90]. Как известно, наибольшая активность ЯПА-ДГ и ГАМК-Т обнаруживается в мозжечке, где и наблюдается наибольший вклад ГАМК-шунта в биоэнергетику клетки [82]. Именно в этой структуре мозга мы наблюдали наиболее сильное угнетение активности ЯПА-ДГ,

тогда как активность первого фермента катаболизма ГАМК — ГАМК-Т изменялась менее значительно [78]. Мы полагаем, что угнетение деградации ГАМК в ряде структур мозга может приводить к накоплению ГАМК в синаптической щели и выборочной активации ГАМК-ергической трансмиссии в мозжечке, стволе и коре больших полушарий. Следствием этого является ряд этанол-индуцированных нарушений двигательной активности, а усиление ГАМК-ергического проведения в ретикулярной формации ствола мозга может играть важную роль в механизмах этанол-индуцированного сна. Кроме того, преимущественное угнетение ЯПА-ДГ указывает на ослабление поступления субстратов в ЦТК из ГАМК-шунта, что может быть одной из причин недостаточности образования энергии и субстратов в ткани мозга на фоне этанола.

В наших работах было исследовано функциональное состояние основных нейромедиаторных систем головного мозга при однократном в/бр введении этанола крысам в дозах, 1, 2,5 и 5 г/кг массы тела [93]. Наиболее выраженные изменения содержания нейромедиаторов, их метаболитов и нейромедиаторных аминокислот были отмечены при введении алкоголя в дозах 2,5 и 5 г/кг в стволе, таламусе и коре больших полушарий и касались ключевых параметров катехоламиновой системы — дофамина, норадреналина и их метаболитов. На фоне тяжелой алкогольной интоксикации (5 г/кг, в/бр.) отмечено превалирование тормозных процессов, на что указывало увеличение содержания ГАМК в стволе и коре больших полушарий мозга крыс [93].

При острой интоксикации этанолом происходит увеличение активности каспазы-3, активацию которой связывают со способностью этанола вызывать смерть нервных клеток головного мозга [93, 94]. Этанол способствует увеличению активности кальпаинов, кальций-зависимых протеиназ [94], вовлеченных в расщепление белков цитоскелета и играющих важную роль в алкогольном поражении клеток [95]. Доказано, что активация кальпаина является характерным признаком патологии естественных и экспериментально происходящих нейродегенеративных состояний [95]. Воздействие этанола вызывает в мозжечке и коре головного мозга повышение активности циклин-зависимой киназы-5, которая участвует в

расщеплении NMDA-рецепторов и снижает проводимость синапсов [96]. По другим данным, этанол при однократном в/б введении крысам в дозе 2,5 г/кг не влиял на активность трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов в ткани головного мозга. В то же время в сыворотке крови этих животных было отмечено возрастание активности эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ через 90 мин после введения этилового спирта [97].

В настоящее время накоплено множество фактов, доказывающих участие эндогенной опиоидной системы в проявлении ряда психофармакологических эффектов этанола, включая психомоторную стимуляцию, потребление алкоголя и способность к ассоциативному обучению (conditioned place preference) [24, 47, 98]. β -эндорфин, энкефалин и динарфин были открыты в головном мозге как эндогенные лиганды μ -, δ -, и κ -опиоидных рецепторов [99-101]. Модуляция активности этой системы этанолом происходит на разных уровнях, включая биосинтез, высвобождение и деградацию опиоидных пептидов, а также их связывание с рецепторами [47]. Так, введение этанола *in vitro* вызывает высвобождение β -эндорфина в клеточных культурах гипоталамуса [102]. В опытах *in vivo* однократное введение алкоголя приводило к увеличению концентрации β -эндорфина в гипоталамусе [103], прилежащем ядре [104], в среднем мозге, включая вентральную область покрышки [105], центральной части миндалины [106]. Острая алкогольная интоксикация приводила также к росту содержания энкефалина в гипоталамусе [107], и прилежащем ядре [104].

Применение неселективных антагонистов опиоидных рецепторов, — налоксона и налтрексона, блокировало психомоторную активность крыс, вызванную введением небольших доз этанола [108, 109]. В других исследованиях, применение антагонистов опиоидов в различных животных моделях острой алкогольной интоксикации оказывало угнетающее действие на предпочтение растворов этанола в условиях добровольного выбора [110, 111]. Такие доклинические исследования стали серьезным базисом к использованию антагонистов опиоидов в фармакотерапии алкоголизма [98].

Первым метаболитом ферментативного окисления алкоголя является ацетальдегид, с высокими реакционными

способностями которого связывают токсические эффекты этанола. Токсичность ацетальдегида в 10-20 раз выше, чем у этанола. Патогенетическое значение ацетальдегида при алкогольных отравлениях связывается с феноменом «хронического альдегизма», заключающегося в увеличении его концентрации в мозге в 2-5 раз при окислении высоких концентраций экзогенного алкоголя [38, 40, 112, 113]. Накопление ацетальдегида происходит в результате дисбаланса между скоростью его поступления и окисления и ведет к образованию аддуктов с белками, инактивации ферментов, выработке антител на модифицированные молекулы. Ацетальдегид способен оказывать прямое повреждающее действие на митохондриальные системы генерации энергии [113].

Вопрос о возможности прямого токсического действия ацетальдегида на мозг окончательно не решен [47]. Факт массивного поступления ацетальдегида в мозг в результате метаболизма экзогенного этанола до последнего времени подвергается сомнению. Обосновывается это различиями концентраций алкоголя, установленными в крови и спинномозговой жидкости, а также высокой активностью АльДГ в стенках сосудов и капиллярах, представляющей собой барьер для ацетальдегида [47].

В ряде работ механизм изменения этанолом пищевого и локомоторного поведения животных связывают с действием ацетальдегида [109, 114]. Ацетальдегид сам по себе является психоактивным веществом, вызывающим сходные с этанолом, психофармакологические эффекты. Так, в экспериментах с самовведением ацетальдегида [115] и непосредственном введении его в мозг [116], наблюдали изменение ассоциативного обучения крыс [117], сходное с воздействием этанола. Известно, что в ткани головного мозга синтез ацетальдегида из этанола осуществляется системой «каталаза – H_2O_2 » [118]. Уменьшение активности каталазы в головном мозге крыс ассоциируется с уменьшением потребления животными растворов этанола и ослаблением вызванного им психомоторного возбуждения [18, 119]. Эти и другие работы открыли перспективное направление фармакологических исследований, направленных на коррекцию эффектов алкогольной интоксикации на основе модуляции активности каталазы головного мозга [47].

В других исследованиях была обнаружена связь между активностью эндогенной опиоидной системы и ацетальдегида, посредством действия салсолинола — продукта конденсации дофамина и ацетальдегида [120]. Как было показано ранее, салсолинол оказывал влияние на опиоидные рецепторы, модулирующие дофаминергическую проводимость в областях головного мозга, ответственных за развитие закрепляющего действия этанола (вентральная область покрышки) [37, 121]. В последних исследованиях Xie et al, (2012), продемонстрировали активацию салсолинолом дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки, посредством связывания с метаботропными μ -опиоидными рецепторами на поверхности локальных ГАМК-ергических интернейронов [36]. В то же время указывается незначительное повышение уровня мет-энкефалина в стриатуме в результате однократной инъекции этанола в дозе 2,5 г/кг и выраженное снижение содержания этого пептида в стриатуме, суммарном препарате продолговатого мозга и моста, в среднем мозге после 4-недельного принудительного введения 20% этанола [24]. Повышение уровня β -эндорфина в гипоталамусе после однократной инъекции этанола и снижение его при хроническом потреблении позволяет предположить участие гипоталамических эндорфинергических путей в реализации эмоциогенных эффектов этанола, причем дифференцированность этой реакции может быть расценена как проявление эмоционально позитивных (острое введение) и эмоционально негативных (хроническое введение) свойств этанола [24].

Данные о влиянии этанола на показатели эндогенной опиоидной системы нашли свое подтверждение в работах [122] [98, 111], исследовавших региональный уровень α -неоэндорфина, динарфина и мет-энкефалина в мозге крыс после хронического введения этанола в виде компонента жидкой диеты. Такой вид алкоголизации вызывал резкое снижение содержания мет-энкефалина в стриатуме и гипоталамусе, но уровень пептида в среднем мозге и гиппокампе оставался неизменным. Иммунореактивность динарфина и α -неоэндорфина уменьшалась более чем на 50% в гипоталамусе и гиппокампе, но не изменялась в среднем мозге, стриатуме, аденогипофизе и нейроинтермедиальной его доле. Параллельность изменений

динорфина и α -неоэндорфина, очевидно, обусловлена наличием у них общего предшественника (проэнкефалина В), в то время как мет-энкефалин является дериватом другого пептида – проэнкефалина А [123]. Стабильное содержание динорфин/ α -неоэндорфина в стриатуме в условиях алкоголизации гарантирует и поддерживает нормальную продукцию лей-энкефалина. неизменный уровень лей-энкефалина на фоне сниженного содержания мет-энкефалина демонстрирует дезинтегрирующие свойства этанола на центральные энкефалинергические системы мозга. Вероятно, алкоголизация снижает скорость биогенеза мет-энкефалина и увеличивает интенсивность его ферментативной деградации [24].

При однократном введении крысам 20% раствора этанола внутрибрюшинно в дозе 4 г/кг в надпочечниках уже через 15 минут происходило снижение уровня мет-энкефалина, через 1 час после введения этанола величина этого показателя существенно превышала, а через два часа соответствовала контрольным значениям [24]. В плазме крови животных сразу же после инъекции этанола наблюдалось некоторое повышение концентрации мет-энкефалина, но через 2 часа уровень его был достоверно ниже по сравнению с контролем. Авторы пришли к выводу, что в действии этанола на метаболизм энкефалинов в системе надпочечники – кровь можно выделить 2 фазы: первая характеризуется усиленным высвобождением мет-энкефалина из надпочечников в кровь на фоне неизменной скорости образования пептида, вторая – угнетением высвобождения мет-энкефалина на фоне сначала усиленного, а затем пониженного его образования в ткани надпочечников [24].

В реестре эндокринопатий, вызываемых введением этанола, первое место занимает поражение гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГГС) [24, 124, 125]. Однако литературные данные, касающиеся уровня гонадотропных гормонов при алкогольной интоксикации достаточно противоречивы. Так, отмечено, что единичный прием спирта в дозе 0,5–1,5 г/кг массы тела повышал концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови мужчин [126], не изменял ее или снижал [127]. Аналогичные результаты были получены и у женщин [124]. Более детально влияние этанола на ГГГС исследовано на животных, у которых обнаружена четкая связь между дозой

вводимого этанола и степенью снижения концентрации ЛГ. В ряде опытов после однократной инъекции зафиксировано значительное уменьшение этого показателя [127]. Также было показано, что острая алкогольная интоксикация крыс в проэструсе отменяет преовуляторный пик ЛГ и овуляцию за счет подавления активности ядер гипоталамуса, ответственных за синтез и секрецию гонадотропин-рилизинг-фактора (ГРФ), что в свою очередь приводит к снижению концентрации ГРФ в проэструсе. Экзогенное введение крысам, подвергшихся острой алкогольной интоксикации, вызывало увеличение секреции ЛГ и овуляцию [128].

Инъекция этанола крысам в дозе 0,5–3,0 г/кг приводила к значительному снижению плазматического уровня ЛГ, причем у самок эти изменения были выражены сильнее, чем у самцов. В то же время уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у опытных животных достоверно не отличался по сравнению с контрольными [129]. Самки крыс, у которых секреция ЛГ была стимулирована кастрацией или введением налоксона, этанол вызывал значительное снижение концентрации гормона в плазме крови. Депрессивный эффект этанола по отношению к гонадотропинам у кастрированных крыс снимался введением ГРФ [130]. Однако в работе, проведенной на самках макак-резус, было показано, что при острой алкогольной интоксикации уровень ФСГ в плазме крови не изменяется в ответ на введение синтетического аналога ГРФ. Вероятно, за счет этого этанол нарушает нормальное созревание фолликулов яичника, приводит к неадекватному протеканию послеовуляторной фазы цикла или ановуляции, что часто наблюдается у женщин с алкогольной зависимостью и у животных со смоделированным алкоголизмом [131].

Однократное поступление алкоголя в организм сопровождается повышением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: усиливается образование кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), β -эндорфина и кортикостероидов [24, 132, 133]. Эффект, вероятно, реализуется на самых высоких уровнях регуляции этой оси, так как снимается гипофизэктомией или введением антисыворотки к КРФ и обусловлен в значительной мере специфической мембранотропной активностью этанола [127], что

подтверждается экспериментами *in vitro*. Этанол *in vitro* дозозависимо увеличивал освобождение адренотропного гормона (АКТГ) из суперфузируемых аденогипофизов мыши и фрагментов аденогипофизов крысы [134]. При этом отмечено снижение чувствительности рецепторов к КРФ, что можно трактовать как дополнительный стимул к секреции этого фактора *in vivo*. *In vitro* этанол влияет и на продукцию КРФ гипоталамусом, причем в концентрациях, соответствующих содержанию этилового спирта в тканях *in vivo*. Были эффективными также дозы на порядок выше [134]. Интересно отметить, что секреция гипофизом АКТГ в ответ на различные дозы этанола была многофазной и включала в себя три пика. Так как АКТГ и β -эндорфин выделяются обычно совместно, можно предположить, что β -эндорфин, подобно АКТГ, имеет волнообразную динамику секреции. Вероятно, это может частично объяснить несогласованность результатов различных лабораторий относительно влияния этанола на уровень β -эндорфина [135].

При острой алкогольной интоксикации, а также на ранних стадиях развития алкоголизма наблюдается увеличение уровня плазматического АКТГ у людей и животных [129, 135]. Причем у самок секретируется больше АКТГ и кортикостероидов, чем у самцов в ответ на одинаковую дозу этанола. Кроме того, ответ ГГНС на алкоголь был меньше у интактных самцов по сравнению и с другими феминизированными группами (гонад-эктомированными самцами и самками). У самок крыс при острой алкогольной интоксикации более высокая концентрация АКТГ и кортикостероидов в плазме крови наблюдается в течение проэструса и эструса по сравнению с диэструсом [24, 129, 135].

1.2 Влияние острой алкогольной интоксикации на другие органы и ткани

Продолжительное потребление алкогольных напитков становится причиной развития острых и хронических заболеваний поджелудочной железы [136-140]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии связи между злоупотреблением алкоголем и риском развития диабета 2-го типа [136]. В ранних работах [137] отмечали

снижение в сыворотке крови концентраций инсулина при введении крысам однократных доз этанола 2,5-3 г/кг. В то же время функции α -клеток поджелудочной железы нарушались только при введении высоких доз этанола [137]. Позже было доказано, что острая алкогольная интоксикация активирует микроциркуляцию крови в поджелудочной железе крыс, что приводит к повышению секреции инсулина в кровь и поздней гипогликемии в тесте толерантности к глюкозе [138, 142]. Авторы предположили участие вторичного мессенджера NO в механизме первичной активации этанолом секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы [138]. Этот механизм, возможно, объясняет появление гипогликемии у больных сахарным диабетом или у алкоголиков с нарушением функции печени в анамнезе после употребления ими небольших доз алкоголя.

Продолжительное потребление алкогольных напитков вызывает в печени нарушения многих эпигенетических механизмов, ответственных за развитие воспалительных процессов, апоптоз, иммунологических реакций, фиброз [139, 140]. Дисрегуляция этанолом эпигенетических процессов в гепатоцитах включает изменения функционирования генного аппарата клеток, вызванные модификациями структуры гистонов и ДНК, изменениями в синтезе регуляторных малых РНК [140].

Эффекты этанола на метаболические процессы в печени, в частности, на углеводный обмен активно изучаются с использованием различных экспериментальных моделей, на многих видах животных, при введении различных доз алкоголя. При этом отмечается много противоречий в полученных данных, обусловленных, в первую очередь, различной длительностью периода голодания перед введением алкоголя и его дозой [141]. Функциональное состояние печени обуславливает скорость метаболизма этанола и метаболической адаптации при его хроническом употреблении [22, 141-147].

Острая алкогольная интоксикация приводит к накоплению восстановительных эквивалентов в ткани печени, что проявляется в увеличении стационарной концентрации НАДН [142, 143]. Имеются данные о противоположном воздействии алкогольной интоксикации на активность ферментов гликолиза и глюконеогенеза в печени, что было связано с изменениями

концентраций гликолитических гормонов [148, 149]. Так, по данным Duruibe V., et al, (1981) однократное введение этанола голодающим крысам привело в печени к повышению активности фосфофруктокиназы и пируваткиназы, росту соотношения лактат/пируват, на фоне неизменного количества лактата [150]. Прием алкоголя стимулировал распад гликогена в печени накормленных животных [149], приводил к угнетению ключевых реакций глюконеогенеза в печени людей [148].

Поражения скелетной мускулатуры отмечаются в 40-60% случаев алкогольной интоксикации [151]. При этом может теряться до 20% массы мышечной ткани, причиной 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 креатинфосфокиназы, некрозом и острой почечной недостаточностью [151-153]. Чаще всего поражаются мышцы ног, однако, возможны и более распространенные поражения. В частности, патологический процесс может затрагивать диафрагму, мышцы глотки, грудную мускулатуру. Клинические симптомы острой алкогольной миопатии исчезают при прекращении приема спиртных напитков.

Известно, что основным метаболит этанола — ацетальдегид нарушает функции печени, тормозя элиминацию продуктов метаболизма этанола [21]. Ацетальдегид тормозит окислительно-восстановительные реакции, угнетая этим окисление других веществ. В плазме крови накапливаются жирные кислоты, глицерин, пировиноградная кислота. Все это способствует накоплению кислых метаболитов, развитию метаболического ацидоза, отеку легких [154]. Часто отмечают гипокальциемию и гипогликемию, которые могут стать причиной судорог. Этанол оказывает капилляротоксический эффект, повышает агрегацию тромбоцитов. Ацетальдегид угнетает сократительную функцию миокарда [21, 35]. Ацетальдегид увеличивает высвобождение из адренаргических окончаний катехоламинов, которые повышают тонус артерий мышечного типа и артериол, вызывают тахикардию, повышают потребность миокарда и других тканей в кислороде.

Экспериментальных работ по изучению состояния метаболизма глюкозы в мышечной ткани при действии этанола относительно мало. В работе Reilly, et al, (1994) были описаны метаболические нарушения в скелетной мышце крыс при введении малых доз (1 г/кг, в/бр) этанола [151]. Это проявлялось снижением уровня гликогена, мелкокапельной жировой инфильтрацией, усилением активности ферментов анаэробного гликолиза, дистрофическими изменениями миоцитов. Острая алкогольная интоксикация на фоне голодания сопровождается более выраженными дистрофическими и некротическими изменениями в миоцитах, уменьшением содержания липидов и гликогена. Нарушения накопления гликогена в скелетной мускулатуре крыс были показаны и в ряде других экспериментов [155, 156]. Авторы считают это одним из патогенетических аспектов развития алкогольной миопатии. Однократное внутривенное введение этанола (2,2 мл/час в течение 30 мин) экспериментальным животным сопровождалось увеличением отношения лактат/ пируват в печени и мышечной ткани, а также увеличением уровня АМФ в обеих тканях [155].

В меньшей степени изучено состояние пентозофосфатного пути (ПФП) при острой алкогольной интоксикации. Имеются данные об ингибировании активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ) у крыс в печени при однократном внутрибрюшинном введении этанола в дозе 5 г/кг [157]. В то же время в опыте *in vitro* добавление алкоголя в инкубационную среду гепатоцитов, содержащую дексаметазон и глюкозу, достоверно повышает активность Г-6-ФДГ [158].

Целью наших исследований явились дозозависимые эффекты острой алкогольной интоксикации на активность ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути (ПФП) в печени и скелетной мускулатуре крыс [159-161].

Внутрибрюшинное введение крысам этанола в дозе 1 г/кг привело в печени к достоверному угнетению активностей гексокиназы, глюкокиназы и пируваткиназы на фоне уменьшения концентрации инсулина в крови [160]. Это, возможно, обусловлено снижением выработки инсулина поджелудочной железой, выявленное при введении алкоголя в аналогичной дозе [137]. Угнетение активности гликолитических ферментов при

этом сопровождалось нарушением функций ПФП в печени: достоверным снижением активности транскетолазы при неизменной активности дегидрогеназ [161]. Одновременно в печени крыс, получивших эту дозу этанола, регистрировалось снижение концентраций глюкозо-6-фосфата, пирувата и лактата, при неизменном содержании глюкозы и гликогена [159]. В отличие от печени, в скелетной мускулатуре крыс этой группы, не было выявлено существенных сдвигов в функционировании как гликолиза, так и ПФП. В этой ткани было отмечено только достоверное повышение активности прямой лактатдегидрогеназной реакции [159, 161].

Увеличение дозы этанола до 2,5 г/кг оказало более выраженное действие на показатели углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре крыс [159-161]. В печени крыс этой группы алкоголизация привела к достоверному снижению активностей гексокиназы и фосфофруктокиназы, тогда как активность глюкокиназы не отличалась от контрольных значений. Вероятно, это было обусловлено снижением концентрации инсулина в сыворотке крови, которое отмечается при умеренной алкогольной интоксикации и согласуется с имеющимися литературными данными [137]. Выявленное повышение активности лактатдегидрогеназы в данных экспериментальных условиях указывает на преобладание анаэробных процессов в ткани печени, которые проявляются при увеличении степени алкогольной интоксикации. Содержание глюкозы в печени при введении этанола в дозе 2,5 г/кг было повышено, что могло быть обусловлено активным распадом гликогена и снижением его концентрации в печени [159].

Введение этанола в дозе 2,5 г/кг также привело к более существенным изменениям функционального состояния ПФП в печени крыс, по сравнению с действием меньшей дозы. У животных этой группы зарегистрировано снижение активности как транскетолазы, так и Г-6-ФДГ [161]. Со снижением уровня инсулина в сыворотке животных, получивших этанол в дозе 2,5 г/кг, согласуется увеличение уровня гликемии, а также снижение концентрации гликогена в мышцах. Понижение уровня последнего, вероятно, объясняется ингибированием эффекта инсулина на активность гликогенсинтазы мышечной ткани при введении этанола [162].

По литературным данным, в патогенезе алкогольной миопатии наиболее важную роль играют следующие факторы: алкоголь как таковой, алкогольная нейропатия, гормональные нарушения, а также нарушение функции печени [163]. Употребление этанола изменяет стабильность мРНК сократительных белков, способствуя развитию алкогольной скелетной миопатии. Атрофия скелетной мускулатуры отчасти объясняется сдвигами метаболизма в печени при введении этанола [163].

Согласно нашим данным, однократное введение алкоголя крысам в дозе 2,5 г/кг сопровождалось достоверным снижением активности фосфофруктокиназы и 6-ФГДГ в мышечной ткани. Активность Г-6-ФДГ и транскетолазы в мышцах при этом не отличалась от уровня контрольных животных [159, 161]. В данных экспериментальных условиях ингибирование активности фосфофруктокиназы представляется одним из наиболее существенных метаболических эффектов этанола на гликолиз в скелетной мускулатуре крыс. Одним из возможных объяснений снижения активности этого ключевого фермента гликолиза может являться снижение уровня глюкозо-6-фосфата в мышечной ткани животных данной группы. Вероятно, падение его концентрации приводит к уменьшению уровня фруктозо-6-фосфата — основного субстрата фосфофруктокиназной реакции. Еще одним механизмом ингибирования гликолиза при введении дозы 2,5 г/кг этанола является снижение в сыворотке крови содержания инсулина. Предполагается, что действие инсулина на поглощение глюкозы в мышечной ткани обусловлено активацией процесса мембранного транспорта, который ингибируется алкоголем [164].

Введение этанола в токсической дозе 5 г/кг привело в печени к ингибированию активности всех определяемых лимитирующих ферментов гликолиза, что свидетельствует о снижении поточной скорости гликолиза [159]. Одновременно у животных этой группы выявлено снижение в печени активности всех определяемых ферментов ПФП (6-фосфоглюконатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы). Уровень пентоз при этом также существенно снизился [161]. Одновременно в печени крыс, получивших токсичную дозу этанола, статистически значимо повысились

активность ЛДГ и содержание лактата, что указывает на активизацию анаэробных процессов при нарастании степени алкогольной интоксикации. Подтверждением этому служит резкое повышение отношения лактат/пируват при выраженной алкогольной интоксикации в сравнении с контрольными животными. Со снижением активности ключевых ферментов гликолиза у крыс, получивших токсическую дозу этанола, согласуется понижение в печени уровней глюкозо-6-фосфата и пирувата. Помимо этих эффектов, введение крысам этанола в дозе 5г/кг увеличило в печени концентрацию глюкозы и снизило – гликогена, что может указывать на активацию распада последнего [159].

В мышечной ткани введение этанола в максимальной дозе (5 г/кг) также привело к существенному угнетению активности ключевых ферментов гликолиза. Здесь наблюдали значительное снижение активности гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы, на фоне активации лактатдегидрогеназы [159]. Активности ферментов ПФП изменились разнонаправленно: активация Г-6-ФДГ сопровождалась угнетением активности транскетолазы [161]. Одновременно введение этой дозы алкоголя вызывало в мышечной ткани увеличение концентрации глюкозы и снижение — глюкозо-6-фосфата и гликогена [159]. Концентрация инсулина в сыворотке крыс при этом была на 32% ниже контрольного значения, на фоне гипергликемии [159, 161].

Таким образом, введение токсической дозы алкоголя оказало сходное воздействие на большинство ферментов и субстратов углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре крыс. Выявленные нарушения функционального состояния гликолиза в мышечной ткани, вероятно, являются следствием метаболических изменений в печени.

В другом эксперименте мы исследовали влияние острой алкогольной интоксикации (1, 2,5 и 5 г/кг, в/бр) на некоторые показатели углеводного обмена в печени, а также содержание глюкозы и гормонов (инсулин, T_4 , T_3 , тиреотропный гормон (ТТГ)) в сыворотке крови крыс [160]. Введение этанола в дозе 1г/кг (в/бр) приводило к достоверному снижению в печени содержания глюкозо-6-фосфата, пирувата и лактата при неизменном содержании глюкозы и гликогена. Одновременно введение алкоголя в такой малой дозе приводило к снижению

уровней инсулина в сыворотке крови, что, однако, не привело к сдвигам в гликемии. Алкогольная интоксикация средней степени (2,5 г/кг, в/бр) явилось причиной увеличения в печени содержания глюкозы, что, вероятно, было связано с ростом уровня гликемии и развитием гликогенолитического эффекта. При этом в сыворотке крови сохранился низкий уровень инсулина и выросли концентрации глюкозы T_4 и ТТГ. Введение алкоголя в высокой дозе 5 г/кг (в/бр) оказало еще более выраженное гликогенолитическое действие, что проявилось в виде повышения уровней глюкозы в ткани печени и крови на фоне снижения содержания гликогена в печени. Одновременно введение высокой дозы этанола вызвало в печени достоверное повышение содержания лактата на фоне снижения – пирувата и глюкозо-6-фосфата. Дозозависимый эффект острой алкогольной интоксикации проявляется также в отношении T_4 , уровень которого в крови рос пропорционально увеличению дозы вводимого этанола [160].

Таким образом, острая алкогольная интоксикация приводит к определенным нарушениям метаболизма в органах и тканях. Степень их выраженности и тканевая специфика определяются функциональным состоянием организма, дозой и способом введения алкоголя, временем экспозиции. Данные о метаболических сдвигах, вызванных однократным введением этанола, должны рассматриваться как элементы патогенетического подхода при разработке методов метаболической коррекции этого состояния.

ГЛАВА 2

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Алкоголизм является острой проблемой не только медицинского, но и социально-экономического характера [165, 166]. Злоупотребление алкоголем и его суррогатами приводит к увеличению числа случаев отравления, травматизма, насильственных преступлений [166, 167]. Смертность от хронической алкогольной интоксикации и связанных с ней расстройств здоровья составляет все более значительную долю в общей смертности населения [167]. Несомненно, что чрезмерное потребление алкоголя значительно влияет на формирование личности, ее характерологических особенностей и интересов, а также на социальный статус человека [166].

Хронический алкоголизм относится к болезням патологической зависимости (БПЗ) [166, 167]. Они возникают при длительном злоупотреблении психоактивными веществами (ПАВ). К ним, помимо этанола, также относятся наркотики и другие химические вещества, которые оказывают стимулирующее, седативное, снотворное и галлюциногенное действие на ЦНС. Для БПЗ характерно изменение толерантности к эффектам действующего вещества и формирование патологической зависимости от ПАВ [167]. Изменение толерантности к ПАВ означает, что для воспроизведения нужного эффекта необходимо постоянно увеличивать его дозу. Патологическая зависимость от ПАВ – это хроническое заболевание мозга, являющееся результатом взаимодействия определенных генетических, биологических, личностных, социальных особенностей человека, факторов окружающей среды и проявляющееся комплексом поведенческих нарушений [168, 169, 170].

Различают психическую и физическую зависимость при длительном употреблении алкоголя. Психическая зависимость выражается в потребности приема этанола для избавления от неприятных мыслей, депрессии, боли или для вызывания чувства эйфории [166]. Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом – комплексом тяжелых клинических симптомов, свидетельствующих о серьезных изменениях

гомеостаза, нарушениях работы ЦНС, вегетативной нервной системы, основных систем и органов [171, 172].

Индивидуальная чувствительность и реакция на алкоголь проявляется разной степенью риска формирования синдрома зависимости, наличием или отсутствием выраженной эйфории, различной врожденной толерантностью и нетипичными реакциями [166, 167, 173]. К факторам риска хронического алкоголизма относятся функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга, а также определенные характерологические и поведенческие особенности личности (повышенная возбудимость, агрессивность, склонность к риску и развитию депрессивных состояний). Функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга может быть генетически обусловлена [174, 175]. Она также возникает при органических поражениях ЦНС, психических заболеваниях, болезнях обмена веществ и печени, эндокринных заболеваниях, при хроническом стрессе. Если в период беременности, когда формируется мозг ребенка, мать потребляет этанол, у плода может развиваться алкогольный синдром [176].

Формирование признаков, свойственных хронической алкогольной интоксикации, обусловлено нарушением функционирования различных биохимических и физиологических процессов, многие из которых являются патогенетическими факторами развития заболевания [171]. Среди этих факторов необходимо выделить образование в печени ацетальдегида из этанола при его избыточном поступлении в организм [12], повреждающее воздействие алкоголя на мембраны клеток мозга и образование в ткани мозга ряда алкалоидов [177], торможение синтеза РНК и белков головного мозга [178, 179, 180], изменение функциональной активности нейромедиаторных систем мозга, регуляторных белков мембран, участвующих в передаче нервного импульса в ряде нейромедиаторных систем, таких как моноаминоксидаза, ГАМК-, глицин-, глутаматергических, в последнем случае в их эффект вовлекаются NMDA-рецепторы [181, 182].

Влияние алкоголя на организм при его длительном потреблении проявляется в нескольких различных направлениях: во-первых, это действие на определенные нейромедиаторные системы головного мозга, что вызывает формирование синдрома

зависимости; во-вторых, алкоголь оказывает токсическое действие практически на все внутренние органы и ткани организма и, в-третьих, это влияние алкоголизации родителей на потомство [12, 183]. Нейрофизиологические механизмы развития алкогольной зависимости базируются в основном в стволовых и лимбических структурах головного мозга, там, где находится так называемая «система подкрепления» [41, 184]. Именно эта система ответственна за эмоциональное состояние, настроение, психофизический статус и поведение индивидуума в целом.

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается метаболическими нарушениями во многих органах и тканях [12, 183]. Практически у четверти всех больных алкоголизмом обнаруживаются патологоанатомические признаки, соответствующие изменениям поджелудочной железы [12]. Алкогольное поражение поджелудочной железы занимает второе место по частоте после алкогольного поражения печени. Латентный период развития панкреатита составляет от 3 до 20 лет при условии регулярного потребления этанола по 20 г в день. Женщины страдают этим заболеванием чаще мужчин, а алкогольный анамнез у них короче [12].

Длительное употребление алкоголя приводит к хроническим поражениям практически всего желудочно-кишечного тракта [185]. Наблюдается увеличение секреции слюны и обеднение ее белком по сравнению со здоровыми лицами. Атрофия слизистой оболочки рта ведет к хейлозу и соответствующим изменениям языка. У больных алкоголизмом повышена частота карцином гортани и пищевода [185].

Частота алкогольных кардиомиопатий среди больных с этиологически неясными заболеваниями сердца находится в пределах 40-80% [186, 187]. Клиническую картину при этом составляют симптомы сердечной недостаточности, а также снижение минутного объема сердца. На фоне злоупотребления алкоголем наблюдается увеличение обращаемости мужчин по поводу гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, аритмий. У интенсивно потребляющих алкоголь в конце недели описан так называемый «синдром воскресного сердца» — фибрилляция предсердий с возвращением к нормальному синусовому ритму в течение 24 ч [186, 187]. Могут обнаруживаться нарушения проводимости, нарушения

ритма, экстрасистолы, приступы трепетания предсердий, а также удлинение интервала QT.

Больные алкоголизмом достаточно восприимчивы к инфекционным заболеваниям дыхательных путей, особенно в тех случаях, когда они являются курильщиками (80-90%). Из-за снижения кашлевого рефлекса данные лица склонны к аспирации посторонних предметов и рвотных масс. Число страдающих алкоголизмом среди больных туберкулезом легких особенно велико, среди мужчин оно колеблется от 10 до 80% [12]. Туберкулез легких у больных алкоголизмом связан не только со снижением сопротивляемости организма, но и с рядом других факторов психосоциального характера. У больных алкоголизмом течение туберкулеза приобретает неблагоприятный характер.

Кроме этого, хроническое потребление алкоголя приводит к развитию адаптации всех внутриклеточных систем к постоянно повышенной концентрации этанола в крови, а, следовательно, и в клетке. Выявлены изменения активностей ряда ферментов углеводного обмена в печени крыс при длительном потреблении алкоголя в качестве единственного источника жидкости [188]. Выявлены изменения пентозофосфатного пути при хронической алкогольной интоксикации [189]. Имеются данные о нарушениях нейромедиации в головном мозге при введении алкоголя в организм [170, 174].

2.1 Центральные нарушения при хронической алкогольной интоксикации

Воздействие этанола на ЦНС осуществляется, в частности, через повреждение липидного слоя нейронных мембран [183, 190]. Изучение концентраций этанола, вызывающих генерализованное нарушение нейронных липидных слоев (100-1000 мМ), показало, что его действие, приводящее к повреждениям липидов, может не совпадать со многими неанестезирующими эффектами алкоголя в ЦНС [191]. Тем не менее, это не говорит о том, что липидные или гидрофобные взаимодействия не имеют ничего общего с эффектами этанола. Структура и соответствующая локализация клеточных белков

зависят от взаимодействия белков с липидными доменами и от взаимодействия «белок-белок».

В настоящее время принято считать, что биофизические свойства этанола могут заметно влиять на взаимодействие «белок-липиды» и «белок-белок» либо в рамках множественных систем «рецептор-эффектор», либо на уровне нарушений систем, обеспечивающих функционирование белковых комплексов [192, 193]. Появляется все больше данных о возможности взаимодействия этанола со специфическими доменами простых белков [194]. Обнаружено, что этанол усиливает действие тормозного нейромедиатора — γ -аминомасляной кислоты в ГАМК_A-рецепторе [195, 196]. Мутация остатков определенных аминокислот в α - или β -субъединицах ГАМК_A-рецепторов изменяет способность этанола усиливать реакции ГАМК [196]. Эти данные указывают на вовлеченность первичной, а также третичной и четвертичной структур множественного белкового комплекса ГАМК_A-рецепторов в передачу определенных эффектов этанола. Были проведены аналогичные исследования белков глициновых рецепторов с первичной структурой, модифицированной с помощью соответствующих методик [197, 198]. Модификация одной аминокислоты (замена серина изолейцином в аминокислоте 267 α -субъединицы глицинового рецептора) приводит к образованию рецепторного комплекса, абсолютно устойчивого к действию этанола. Этанол достоверно усиливает функцию немодифицированного глицинового рецептора, и хотя мутация устраняет реакцию данного рецептора на этанол, она существенно не изменяет его реакцию на классические агонисты или антагонисты.

Большинство чувствительных к этанолу систем представляют собой либо множественные рецепторные системы - ГАМК_A-, NMDA-, серотонинергические системы, а также никотиновая холинэргическая система. Другие рецепторные системы, чувствительные к этанолу, являются многокомпонентными, как например, сопряженная с рецептором аденилатциклазная система, состоящая из различных нейромедиаторных рецепторов (например, дофаминовых), соединенных с каталитическим звеном аденилатциклазы с помощью гуаниновых нуклеотид-связывающих белков (G-белков) [199, 200]. Эффект этанола в этих системах может

зависеть от их компонентов (состава субъединиц). Накоплено большое количество данных о том, что состав субъединиц рецепторных ионных каналов, таких, как ГАМК_A-, NMDA- и никотиновые холинергические рецепторы, изменяется в мозге на анатомическом и нейронном уровнях [181, 182, 201]. Таким образом, можно предположить, что и этанол может действовать анатомически селективно в зависимости от распределения только чувствительных к нему комплексов. Например, низкие концентрации этанола обычно усиливают реакции никотиновых холинергических рецепторов, но определенные рецепторы в мозге (в зависимости от состава их субъединиц) нечувствительны к этанолу [202, 203].

Несмотря на то, что подкрепляющие и вызывающие удовольствие свойства этанола, которые являются частью спектра его действия, наблюдаются у многих животных, не все люди и животные подвержены такому воздействию наркотических веществ. Исследования на крысах с помощью метода селективного разведения показали, что подкрепляющие и другие эффекты этанола в значительной степени генетически детерминированы [41, 184]. После введения или потребления этанола у экспериментальных животных наблюдалась активация дофаминергических нейронных систем, которые проецируются из ствола мозга в прилежащее ядро (*nucleus accumbens*), фронтальную кору и другие лимбические структуры [204, 205]. Вызванное этанолом увеличение импульсной активности дофаминсодержащих нейронов ведет к усилению освобождения дофамина (ДА) в п. *accumbens*. Молекулярный процесс, с помощью которого этанол активирует мезалимбическую дофаминовую систему, до сих пор неясен. Показано, что алкоголь непосредственно возбуждает нейроны вентральной покрышки мозга [206, 207]. Активация этих дофаминовых нейронов может привести к освобождению ДА в п. *accumbens*.

Существует также свидетельство более опосредованного эффекта хронической алкогольной интоксикации, т.е. что действие этанола на NMDA, никотиновую холинергическую и 5-HT₃-рецепторную системы может быть началом активации этанолом мезолимбической дофаминовой системы [208, 209]. Известно, что никотин усиливает освобождение ДА в п. *accumbens* путем активации никотиновых ацетилхолиновых

рецепторов на ДА-содержащих клетках в VTA. Гетерогенная популяция никотиновых холинергических рецепторов находится на ДА нейронах в VTA, и способность этанола усиливать действие ацетилхолина на те или иные подтипы никотиновых холинергических рецепторов может пополнить данные об аддитивном эффекте этанола и никотина на освобождение ДА в п. *accumbens* [210, 211].

Этанол в дозах от низких до средних (< 50 мМ) симулирует связывание опиоидных агонистов с μ -опиоидными рецепторами, находящимися на клеточных телах дофаминергических нейронов в VTA [212, 213]. Активация этих рецепторов увеличивает импульсную активность дофаминергических нейронов и освобождение ДА в п. *accumbens*. Известно, что антагонист опиоидных рецепторов – налтрексон – может снижать вызванное этанолом освобождение ДА у крыс и его использование при лечении алкогольной зависимости снижает вероятность рецидивов заболевания [214]. Ограниченная эффективность налтрексона у больных алкоголизмом может означать, что действие этанола на неопиоидные рецепторы (например, NMDA-, серотонинергические) вносит также значительный вклад в положительные подкрепляющие эффекты этанола [215, 216].

В выполненных нами экспериментах введение алкоголя в виде 25% раствора в течение 7 суток (2-я гр.) не приводило к существенным изменениям уровней основных нейромедиаторов и их метаболитов в ряде регионов головного мозга (Табл. 2.1-2.3). В коре больших полушарий животных 2-й группы отмечалось снижение концентрации дофамина (на 29%), а также серотонина (на 68%) на фоне стабильного функционального состояния норадренергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем (Табл. 2.1). В стволе при введении этанола в течение 7 суток выявлено снижение уровня дофамина (на 79%), значительный рост концентрации гомованилиновой кислоты (в 5,8 раза), а также снижение содержания триптофана (на 44%) в сравнении с контрольной группой (Табл. 2.2). В таламической области животных 2-й группы отмечено снижение уровней нейромедиаторных аминокислот: глутамата, аспартата и ГАМК (Табл. 2.3).

Таблица 2.1. - Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в коре больших полушарий головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы				
	1-я Конт- роль	2-я 7 суток	3-я 14 суток	4-я 21 сутки	5-я 28 суток
I	II	III	IV	V	VI
Дофамин	3,73 (3,37; 4,09)	2,87 (2,26; 3,14)*	3,44 (3,01; 3,86)	1,14 (1,04; 1,54)*	1,23 (0,09; 1,75)*
3,4-диоксифенил- уксусная к-та	0,77 (0,53; 0,94)	0,84 (0,71; 1,06)	0,72 (0,64; 0,88)	0,66 (0,54; 0,72)	0,54 (0,42; 0,67)
Гомованилиновая к- та	0,38 (0,37; 0,40)	0,45 (0,38; 0,46)	0,44 (0,42; 0,45)	0,38 (0,37; 0,40)	0,35 (0,31; 0,37)
Норадреналин	2,96 (2,84; 3,00)	2,90 (2,81; 2,91)	3,24 (3,00; 3,50)*	3,00 (2,94; 3,16)	3,11 (2,91; 3,40)
5-окситриптофан	0,075 (0,069; 0,084)	0,056 (0,053; 0,076)	0,091 (0,076; 0,097)	0,078 (0,069; 0,096)	0,089 (0,069; 0,096)
Серотонин	0,186 (0,163; 0,195)	0,064 (0,043; 0,067)*	0,078 (0,071; 0,079)*	0,097 (0,069; 0,114)*	0,084 (0,055; 0,097)*
5-окси- индолуксусная к-та	0,154 (0,144; 0,177)	0,197 (0,178; 0,217)*	0,155 (0,127; 0,173)	0,187 (0,168; 0,211)	0,124 (0,117; 0,143)*
ГАМК	1308,6 (1244,7; 1356,4)	1386,9 (1360,1; 1427,6)	1397 (1381; 1427,6)	1439,7 (1406,7; 1503,8)*	1336,4 (1294,7; 1344,5)
Глутамат	12208,5 (11929,3; 12895,1)	12510,5 (12421,5; 13010,1)	13505,1 (13393,4; 13844,9)*	13358,6 (13104,5; 13408,7)*	12990,4 (12770,4; 13104,6)
Аспартат	2703,4 (2654,3; 2794)	2603,4 (2497,5; 2741,8)	2938,6 (2814,6; 3014,7)	2700,4 (2509,1; 2788,7)	2596,4 (2514; 2749,8)

Продолжение таблицы 2.1.

I	II	III	IV	V	VI
Глицин	585,9 (574;612,4)	584,9 (528,4;606,4)	549,4 (540,8;586,7)	557,7 (540,1;587,2)	527 (505,3;584,1)
Триптофа н	12,52 (12,07; 3,44)	10,87 (9,64; 11,77)	17,99 (17,94; 18,44)*	20,09 (19,46; 21,40)*	19,07 (18,43; 19,38)*

Примечание: здесь и в табл. 2.2-2.3 данные выражены в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 %),

* - статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

Увеличение сроков алкоголизации экспериментальных животных до 14 суток (3-я гр.) не приводило к существенному росту нейромедиаторных нарушений в изученных регионах головного мозга в сравнении с предыдущей группой. В коре больших полушарий животных 3-й группы отмечен незначительный рост содержания норадреналина (на 14%), а также снижение уровня серотонина (на 57%) и увеличение концентрации триптофана (на 44%) в сравнении с контролем (Табл. 2.1). В стволе головного мозга при введении алкоголя в течение 14 суток наблюдалось снижение уровня дофамина и увеличение содержания гомованилиновой кислоты (в 2,4 раза). Необходимо отметить, что падение концентрации дофамина у животных 3-й группы было значительно более выраженным в сравнении со 2-й группой (Табл. 2.2). В таламической области при 14-суточной алкоголизации отмечалось снижение на 46% уровня норадреналина и 5-окситриптофана (на 40%), а также незначительный рост концентрации глицина (на 12%; $p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой (Табл. 2.3).

Полученные данные об изменении функционального состояния ключевых нейромедиаторных систем головного мозга при двухнедельной алкогольной интоксикации указывают на формирование выраженных патохимических нарушений в нервной ткани уже на ранних сроках алкоголизации и требуют детальной оценки. Одним из ключевых механизмов в формировании хронической алкогольной интоксикации

рассматривается прогрессирующее истощение запасов катехоламинов в ткани головного мозга [41, 217]. Симптоматически это проявляется падением настроения, ощущениями вялости, эмоционального дискомфорта и т.д. В качестве одного из механизмов компенсации нейромедиаторных нарушений при длительном употреблении алкоголя выступает усиленный синтез катехоламинов и ингибирование активности ферментов их катаболизма [41].

Введение алкоголя в течение 21 суток вызывало определенные нейромедиаторные нарушения в коре больших полушарий и таламической области (Табл. 2.1, 2.3). В первом изученном отделе мозга отмечалось снижение уровня дофамина (на 71%) и серотонина (на 48%), а также увеличение концентрации глутамата, ГАМК и триптофана (на 62%) в сравнении с контролем. В таламусе на фоне снижения содержания дофамина и увеличения уровня его метаболита – гомованилиновой кислоты (на 48%), отмечался рост концентрации триптофана (на 73%). В стволе головного мозга животных 4-й экспериментальной группы отмечались наиболее выраженные нейромедиаторные изменения как в сравнении с другими регионами мозга, так и с предыдущими экспериментальными группами (Табл. 2.2). В данном отделе снижалась концентрация дофамина (на 93%) на фоне роста уровня гомованилиновой кислоты (на 157%). Кроме этого, при 21-суточной алкогольной интоксикации происходило изменение функционального состояния норадренергической и серотонинергической систем ствола мозга (Табл. 2.2). Это выражалось снижением концентрации норадреналина (на 27%), а также падением уровней серотонина (на 26%), 5-окситриптофана (на 46%), 5-оксииндоуксусной кислоты (на 72%), а также глицина (на 18%; $p < 0,05$).

Одним из возможных объяснений наибольшей выраженности нейромедиаторных нарушений в стволовой части головного мозга при 21-суточной алкогольной интоксикации может являться преимущественная локализация здесь так называемой «системы подкрепления» [41, 217]. Данная структура в большей степени участвует в реализации патохимических эффектов опиатов, в частности морфина, на нейромедиаторные процессы головного мозга [41].

Таблица 2.2. - 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 Конт- роль	2-я 7 суток	3-я 14 суток	4-я 21 сутки	5-я 28 суток
I	II	III	IV	V	VI
Дофамин	0,541 (0,487; 0,577)	0,117 (0,104; 0,127)*	0,037 (0,031; 0,051) *	0,042 (0,029; 0,047) *	0,071 (0,062; 0,095) *
3,4 диоксифе- нилукусная к-та	0,119 (0,109; 0,126)	0,129 (0,124; 0,134)	0,106 (0,084; 0,113)	0,126 (0,121; 0,146)	0,109 (0,097; 0,111)
Гомовани- линовая к-та	0,164 (0,149; 0,170)	0,914 (0,876; 0,986)*	0,394 (0,349; 0,412) *	0,422 (0,384; 0,434) *	0,816 (0,805; 0,843) *
Норадрена- лин	1,036 (0,987; 1,104)	0,894 (0,740; 0,995)	1,103 (0,997; 1,114)	0,559 (0,521; 0,606) *	0,510 (0,476; 0,563) *
5-окси- триптофан	0,318 (0,301; 0,344)	0,338 (0,311; ,344)	0,274 (0,261; 0,338)	0,166 (0,148; 0,177) *	0,360 (0,328; 0,406)
Серотонин	0,664 (0,614; 0,697)	0,622 (0,596; 0,641)	0,635 (0,607; 0,675)	0,404 (0,364; 0,486) *	1,358 (1,304; 1,404) *
5-окси- индолукусная к-та	0,326 (0,297; 0,349)	0,334 (0,299; 0,364)	0,359 (0,318; 0,369)	0,084 (0,074; 0,103) *	0,343 (0,314; 0,369)
ГАМК	527,4 (506,7; 548,3)	542,5 (521,8; 549)	559,6 (526,7; 603,6)	538,7 (526,7; 559,4)	512,7 (496; 530,9)
Глутамат	5401,4 (5297; 5600,1)	6064,5 (5987; 6124,7)	5701,2 (5542,6; 5879,7)	5714,4 (5604,9; 5803,1)	5512,6 (5403,7; 5608,9)
Аспартат	986,4 (949,4; 1000,8)	1004,4 (900,9; 1245)	1005 (994,1; 1125,6)	949,5 (912,6; 1008,7)	1005 (984; 1007,8)

Продолжение таблицы 2.2

I	II	III	IV	V	VI
Глицин	239,6 (207,4; 248,5)	284,6 (234,5; 304,7)	255,6 (231,4; 269,6)	194,5 (186,5; 200,4) *	256,8 (232,4; 258,7)
Триптофан	21,14 (18,49; 25,03)	13,89 (10,07; 14,81) *	26,03 (22,18; 27,22)	24,06 (21,29; 27,16)	23,41 (20,11; 25,27)

Вместе с тем существуют предположения о непосредственном участии опиоидной системы в проявлении патологического влияния алкоголя на функциональное состояние ключевых нейромедиаторных систем мозга [215]. Одним из доказательств этого являются данные о купировании проявлений острой алкогольной интоксикации, а также выведении больных алкоголизмом из комы с помощью специфического опиатного антагониста – налоксона [218].

Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением концентраций дофамина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты, а также ростом уровня триптофана в коре больших полушарий (Табл. 2.1). Интересным фактом является избирательное действие длительно вводимого алкоголя на функциональное состояние серотонинергической системы коры больших полушарий. Причем, несмотря на увеличение в этом регионе мозга уровня своего предшественника – триптофана, концентрация серотонина была снижена у животных всех экспериментальных групп (Табл. 2.1-2.3). По всей видимости, этанол, при длительном действии, интенсифицирует катаболизм данного нейромедиатора, т.к. процесс его синтеза не нарушается, о чем свидетельствует неизменный, в сравнении с контролем, уровень 5-окситриптофана. В таламической области животных 5-й группы также были выявлены определенные нейромедиаторные нарушения (Табл. 2.3).

Таблица 2.3. - Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в таламусе головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы				
	1-я Контроль	2-я 7 суток	3-я 14 суток	4-я 21 сутки	5-я 28 суток
I	II	III	IV	V	VI
Дофамин	4,27 (4,14; 4,68)	3,99 (3,88; 4,14)	3,95 (3,77; 4,14)	2,14 (1,70; 2,60) *	2,49 (2,04; 2,66) *
3,4 диоксифе- нилукусная к- та	0,551 (0,514; 0,601)	0,564 (0,548; 0,618)	0,561 (0,538; 0,587)	0,595 (0,552; 0,675)	0,551 (0,533; 0,614)
Гомовани- линовая к-та	0,549 (0,519; 0,584)	0,518 (0,486; 0,531)	0,602 (0,527; 0,628)	0,826 (0,794; 0,845)	1,265 (1,189; 1,408) *
Норадре-налин	3,48 (3,29; 3,84)	3,35 (3,24; 3,69)	1,59 (1,49; 1,78) *	3,48 (3,04; 3,69)	1,84 (1,63; 2,06)
5-окси- триптофан	0,385 (0,364; 0,391)	0,383 (0,373; 0,411)	0,195 (0,177; 0,214) *	0,366 (0,314; 0,377)	0,344 (0,318; 0,366)
Серотонин	0,269 (0,250; 0,299)	0,249 (0,236; 0,274)	0,263 (0,258; 0,284)	0,253 (0,218; 0,265)	0,262 (0,233; 0,267)
5-окси- индолукусная к-та	0,220 (0,214; 0,237)	0,236 (0,230; 0,245)	0,205 (0,164; 0,218)	0,209 (0,187; 0,222)	0,207 (0,194; 0,218)
ГАМК	2395,1 (2316,8; 2477,3)	1352,2 (1269,8; 1369,3) *	2260,4 (2199,8; 2386,5)	2600,5 (2488,5; 2799,1)	2488,6 (2324,4; 2499,1)
Глутамат	8207,5 (8005,2; 8312,7)	4189,7 (4113,9; 4308,9) *	8004,4 (7914,5; 8165)	7965,3 (7852,1; 8009,3)	8307,9 (8266; 8404,3)
Аспартат	2166,4 (2003,2; 2249,6)	1104,5 (1003,1; 1245) *	2066,4 (2034,6; 169,5)	2113,7 (2041,9; 2209)	2144,3 (2095,6; 2200,8)

Продолжение таблицы 2.3

I	II	III	IV	V	VI
Глицин	759,6 (754; 766,4)	736,7 (714,5; 759,7)	855 (775,1; 884,2) *	812,6 (797,5; 859,6)	876,4 (799,1; 904,3) *
Триптофан	18,60 (17,60; 20,80)	18,51 (17,71; 20,88)	17,95 (16,07; 9,64)	38,57 (36,14; 41,87) *	40,09 (37,41; 44,13) *

На фоне сниженного уровня дофамина (на 46%) и норадреналина (на 42%), отмечалось увеличение концентрации гомованилиновой кислоты (на 118%), глицина (на 12%; $p < 0,05$) и триптофана (на 90%). В стволе головного мозга при 28-суточной алкогольной интоксикации, как и у животных предыдущей экспериментальной группы, отмечалось нарушение функционирования ключевых нейромедиаторных систем. Уровень дофамина при этом был снижен по сравнению с контролем в 6,7 раза, а норадреналина – на 51%. Концентрация гомованилиновой кислоты превышала контрольный уровень в 5,1 раза, содержание серотонина в данных экспериментальных условиях было увеличено на 79% в сравнении с контролем (Табл. 2.2).

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что хроническая алкогольная интоксикация оказывает влияние на функциональное состояние ключевых нейромедиаторных систем головного мозга. При введении этанола в течение 7 суток выраженность нарушений была примерно одинаковой во всех изученных регионах мозга. В таламической области при этом отмечалось снижение уровней глутамата, аспартата и ГАМК. В стволе регистрировалось падение концентрации дофамина и триптофана, а также рост содержания гомованилиновой кислоты, а в коре больших полушарий – снижение уровня дофамина и серотонина, а также рост концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты.

При увеличении сроков введения алкоголя до 14 суток в стволе отмечались практически идентичные, в сравнении с предыдущей группой, нейромедиаторные изменения, а в коре на фоне нормального содержания дофамина отмечалось увеличение концентрации норадреналина и триптофана. В таламической

области на фоне нормализации уровней изученных аминокислот, регистрировалась сниженная концентрация норадреналина и 5-окситриптофана. 21-суточная алкогольная интоксикация сопровождалась наиболее существенными нарушениями нейромедиации в сравнении с другими экспериментальными группами. Выраженность данных изменений в большей степени проявлялась в стволе головного мозга: снижался уровень дофамина, норадреналина, а также серотонина, 5-окситриптофана и глицина, увеличенной при этом регистрировалась концентрация гомованилиновой кислоты. В коре и таламической области при 21-суточной алкоголизации отмечались схожие нарушения нейромедиации: на фоне снижения содержания дофамина, отмечался рост уровня триптофана. Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением концентрации дофамина и норадреналина в таламической области, а также дофамина и серотонина в коре больших полушарий. Уровень триптофана в изученных регионах головного мозга был повышен. В стволовой части, как и в предыдущей группе, регистрировались более существенные в сравнении с другими регионами мозга нейромедиаторные изменения: снижение уровней дофамина и норадреналина сопровождалось ростом концентрации гомованилиновой кислоты и серотонина.

Полученные результаты подтверждают ведущую роль в формировании признаков хронической алкогольной интоксикации специфических изменений функционального состояния катехоламиновой системы. Учитывая тесную взаимосвязь нейрохимических процессов в головном мозге, вполне обоснованным видится выявленное нарушение функционирования серотонинергической системы, а также изменение уровней нейромедиаторных аминокислот. Установленные в ходе выполненной работы нейромедиаторные нарушения, а также их конкретная локализация может являться обоснованием для разработки схем целенаправленной коррекции, которая, безусловно, должна быть направлена не только на нарушенные процессы, но и на другие звенья кругооборота катехоламинов, а также на сопряженные нейрохимические системы.

2.2 Влияние хронической алкогольной интоксикации на метаболические процессы в периферических тканях

2.2.1 Метаболические нарушения в печени при хронической алкогольной интоксикации

Хроническая алкогольная интоксикация представляет собой пример одного из наиболее распространенных длительных экзогенных химических воздействий на организм [219, 220, 221]. Комплекс изменений, возникающий при длительном введении этанола, необходимо рассматривать как генерализованную интоксикацию, затрагивающую подавляющее число клеток. Висцеральные нарушения под влиянием хронической алкогольной интоксикации имеют при этом не меньшее значение, чем классические симптомы поражения ЦНС [222, 223].

Среди многочисленных висцеральных поражений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводится ведущее место [12, 171, 224]. 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 больных с патологией печени имеются клинические особенности алкоголизма, заключающегося в более высокой наследственной отягощенности заболевания, раннем начале и большей скорости формирования основных клинических симптомов [185, 225].

Печень является единственным органом, в котором алкоголь в основном метаболизируется. Этанол оказывает прямое токсическое действие на данный орган. Обусловленные алкоголем повреждения печени подразделяются на 3 основные группы:

1. Жировое перерождение печени.
2. Алкогольный гепатит.
3. Алкогольный цирроз печени.

Жировое перерождение печени алкогольного генеза — самое частое заболевание данного органа, наблюдающееся при злоупотреблении алкоголем [226]. Субъективные жалобы при

нем незначительны и касаются области желудочно-кишечных затруднений, чувстве давления в правом подреберье. Объективно наблюдается увеличение печени, консистенция ее мягкая. Диагноз подтверждается биопсией печени. При дальнейшем воздержании от алкоголя прогноз благоприятный.

Алкогольные гепатиты протекают в двух формах: хронический персистирующий и хронический агрессивный гепатит [227]. При хроническом персистирующем гепатите субъективные жалобы заключаются в общих затруднениях функции желудочно-кишечного тракта. Течение болезни медленное. Печень увеличена, твердая. В крови существенно повышается активность аминотрансфераз а также щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы [226, 228].

Хронический агрессивный гепатит составляет примерно 15-20% случаев алкогольных гепатитов, часто наступает в конце алкогольного эксцесса [229]. При нем четче выражены затруднения функции желудочно-кишечного тракта. Наблюдается желтушность кожных покровов. Отдельные случаи сопровождаются лихорадкой и лейкоцитозом. Печень увеличена и резко болезненна при пальпации. Лабораторные тесты указывают на более выраженные отклонения от нормы, чем при хроническом персистирующем гепатите. В сыворотке крови обнаруживается гипербилирубинемия. Прогноз при хроническом персистирующем гепатите благоприятный, при хроническом агрессивном гепатите — сомнительный [230, 231].

Алкогольный цирроз печени — достаточно частое заболевание при хроническом злоупотреблении алкоголем и составляет около 30-50% всех циррозов печени [232]. С другой стороны, далеко не все больные алкоголизмом, а только 10-20% из них, страдают алкогольным циррозом печени. По-видимому, для развития алкогольного цирроза печени необходима дополнительная генетическая предрасположенность.

Алкогольный цирроз печени может протекать какое-то время в компенсированной форме с мягко выраженными субъективными жалобами на потерю аппетита, метеоризм, утомляемость, пониженное настроение. Декомпенсированная форма распознается по признакам повышения давления в

воротной вене, что приводит к асцитам, грыже пищевода, иногда к кровотечению [232]. В ряде случаев имеются выраженные признаки печеночной недостаточности – прекоматозные и коматозные состояния. Поражение мозга при декомпенсированной форме алкогольного цирроза печени может напоминать делириозное состояние [232, 233, 234].

В этиологии алкогольного цирроза печени помимо хронической алкогольной интоксикации важное место занимает недостаточность в питании белков и витаминов [232, 235]. Риск заболевания зависит от кумулятивной дозы принимаемого алкоголя, причем у женщин эта доза ниже, чем у мужчин. Установлена пороговая доза алкоголя, которая составляет 80 г в день для мужчин и 40 г в день для женщин. Минимальный риск появляется уже при приеме 60 и 20 г соответственно. Если мужчины потребляют 100 г алкоголя ежедневно, то риск алкогольного цирроза печени возрастает в десятки раз, а если 240 г, то в сотни раз. У женщин этот риск возрастает в сотни раз уже при приеме 70 г алкоголя в день [232].

Хроническое потребление алкоголя приводит к развитию адаптации всех внутриклеточных систем к постоянно повышенной концентрации этанола в крови, а, следовательно, и в клетке. Выявлены изменения активностей ряда ферментов углеводного обмена в печени крыс при длительном потреблении алкоголя в качестве единственного источника жидкости [236]. Одним из симптомов хронической алкогольной интоксикации является гипогликемия [237]. Это связано с развитием дисбаланса между образованием и утилизацией глюкозы при длительном употреблении этанола. Данные изменения могут явиться следствием влияния алкоголя на отношение свободных НАД⁺/НАД·Н в клетках печени, что в итоге приводит к угнетению глюконеогенеза и гипогликемии [236, 238]. Выявлены также изменения функционального состояния пентозофосфатного пути (ПФП) при хронической алкогольной интоксикации [236].

Большинство данных о нарушениях углеводного обмена в печени получены при длительных сроках алкоголизации (3-8 мес.). Однако практически отсутствуют сведения о нарушениях метаболизма глюкозы при более коротких сроках введения этанола (до 1 мес.), которые можно рассматривать как

субхронические. Очевидно, что именно в этот период происходит трансформация острых эффектов этанола в патохимические отклонения, характерные для хронической алкогольной интоксикации.

В проведенных нами экспериментах введение алкоголя (3,5 г/кг, два раза в сутки) в течение 14-ти суток (2-я группа) сопровождается ингибированием в печени активности одного из ключевых ферментов гликолиза – ГЛК (Табл. 2.4). Со сниженной скоростью глюкокиназной реакции сопоставим повышенный уровень глюкозы в печеночной ткани, а также увеличение содержания данного субстрата в сыворотке крови животных 2-й экспериментальной группы (Табл. 2.4).

Одним из факторов, способствующих развитию гипергликемии в данных условиях, может выступать снижение концентрации гликогена в печени, уровень которого составляет 81 % от контроля (Табл. 2.5). Изменений активностей других ферментов гликолиза и ПФП при введении алкоголя в течение 14-ти суток выявлено не было. Несмотря на развивающуюся в данных экспериментальных условиях гипергликемию, концентрация инсулина в сыворотке не отличается от контрольного уровня (Табл. 2.4), что указывает на превалирование других, не связанных с нарушением функций β -клеток, механизмов регуляции метаболизма глюкозы в печени при 14-суточной алкогольной интоксикации.

Увеличение алкоголизации экспериментальных животных до 29-ти суток сопровождается более существенными сдвигами в функционировании основных путей метаболизма глюкозы в печени, чем при предыдущем сроке. У животных 3-й группы выявлено снижение активностей ферментов начальных стадий гликолиза – ГК и ГЛК (Табл. 2.4). Ингибирование скоростей данных реакций является, вероятно, одной из основных причин увеличения содержания глюкозы в печени при 29-суточной алкогольной интоксикации (Табл. 2.5). Концентрация данного субстрата при этом превышает и контрольный уровень (на 55 %) и таковой у особей 2-й экспериментальной группы. Определенный вклад в вышеуказанные изменения вносит снижение содержания гликогена в печени крыс при 29-суточной алкогольной интоксикации (Табл. 2.5).

Падение концентрации данного полисахарида обусловлено, вероятно, угнетением его обмена при хронической алкоголизации. Этанол, при длительном поступлении в организм, перестраивает метаболизм глюкозы на путь пируват → ацетил КоА → триглицериды. Имеются данные о том, что потребление алкоголя приводит к увеличению концентрации адреналина в крови экспериментальных животных [12]. Это, как предполагается, является следствием усиления секреции данного гормона надпочечниками. Снижение уровня гликогена в печени крыс, длительно потреблявших этанол, вероятно, связано с активацией фосфоорилазы адреналином.

Таблица 2.4. - Активность ферментов гликолиза в печени (нмоль/мг/мин), уровень гликемии и инсулина в крови крыс при хронической алкогольной интоксикации (*-статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$))

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа Контроль	2-я группа 14 суток	3-я группа 29 суток
ГК	4,06 (3,80; 4,50)	4,01 (3,56; 4,19)	2,91 (2,46; 3,16)
ГЛК	7,55 (6,94; 8,09)	5,99 (5,14; 6,52)*	5,34 (5,12; 5,86)*
ФФК	7,74 (7,17; 8,29)	7,43 (7,11; 7,62)	7,01 (5,26; 8,06)
ПК	77,0 (70,4; 81,4)	82,3 (78,1; 86,7)	71,2 (64,3; 78,1)
ЛДГ	107,3 (101,7; 112,0)	114,4 (106,7; 128,7)	158,1 (152,8; 164,3)*
Гликемия (ммоль/л)	4,48 (3,97; 5,02)	5,78 (5,27; 6,14)*	5,09 (4,87; 5,18)
Инсулин (пмоль/л)	81,9 (72,8; 92,4)	78,8 (71,6; 84,4)	69,3 (60,7; 78,6)*

Примечание: здесь и в табл. 2.5-2.6 данные выражены в виде Ме и рассеяния (25 и 75 %);

Таблица 2.5. - Содержание субстратов углеводного обмена в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации (мкмоль/г)

Субстрат	Экспериментальные группы		
	1-я группа Контроль	2-я группа 14 суток	3-я группа 29 суток
Глюкоза	7,16 (6,65; 7,82)	9,09 (8,91; 10,84)*	11,13 (10,01; 13,26)*
Г-6-Ф	0,40 (0,30; 0,53)	0,37 (0,33; 0,56)	0,26 (0,19; 0,36)*
Пируват	0,13 (0,09; 0,19)	0,15 (0,14; 0,24)	0,16 (0,14; 0,26)
Лактат	2,64 (2,40; 2,81)	2,68 (2,50; 2,88)	3,41 (3,26; 3,64)*
Гликоген	151,8 (142,1; 166,4)	127,4 (126,1; 131,6)*	123,9 (116,7; 130,6)*

Еще одним, важным на наш взгляд, эффектом 29- суточной алкогольной интоксикации является увеличение активности ЛДГ в печени крыс и как следствие этого рост концентрации лактата (Табл. 2.5). Эти данные указывают на анаэробную переориентацию одного из основных путей метаболизма глюкозы в печени – гликолиза при длительном поступлении алкоголя в организм. У животных 3-й группы снижен уровень Г-6-Ф (Табл. 2.5), что является еще одним, наряду с ростом содержания глюкозы в печени, следствием ингибирования активности ферментов начальных стадий гликолиза. Введение алкоголя в течение 29-ти суток приводит к снижению скорости транскетолазной реакции (на 33%) и падению уровня пентоз в печени (Табл. 2.6).

О снижении активности одного из основных ферментов ПФП – транскетолазы при длительном введении алкоголя сообщалось и ранее [236]. Эти результаты были получены при длительных (4-6 мес.) сроках алкоголизации. Данный эффект этанола является одним из следствий его влияния на обмен тиамина. Снижение активности ТК при хронической алкогольной интоксикации, вероятно, обусловлено формированием у крыс В₁ гиповитаминозного состояния, что является следствием снижения

потребления пищи на фоне длительного введения этанола и нарушения процессов всасывания в ЖКТ [237]. Полученные нами результаты указывают на то, что перестройка одного из основных путей метаболизма глюкозы в печени – ПФП, происходит уже спустя несколько недель после начала введения алкоголя и должны учитываться в качестве одного из идентификационных признаков трансформации острой интоксикации этанолом в хроническую.

Таблица 2.6. Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин), содержание пентоз (мкмоль/г) в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа Контроль	2-я группа 14 суток	3-я группа 29 суток
Г-6-ФДГ	3,98 (3,71; 4,16)	3,58 (3,46; 3,71)	4,16 (3,88; 4,28)
6-ФГДГ	4,16 (4,01; 4,48)	4,26 (3,86; 4,61)	3,86 (3,41; 3,95)
ТК	17,4 (16,2; 18,1)	16,2 (14,3; 18,3)	11,7 (9,6; 13,9)*
Пентозы	5,81 (5,66; 6,02)	5,51 (25,42; 5,73)	3,54 (3,29; 4,08)*

Введение алкоголя в течение 29-ти суток сопровождается гормональными изменениями в сыворотке экспериментальных животных (Табл. 2.4). Уровень инсулина у особей 3-ей группы снижается и составляет 84% от контроля. Существуют предположения, что сдвиг редокс-состояния и изменения энергетического обмена играют ведущую роль в многочисленных опосредованных эффектах этанола при его длительном поступлении в организм [166]. Это проявляется в виде изменения уровня гликемии путем перестройки функционирования гликолиза, глюконеогенеза и гликогенолиза. Следствием данных эффектов являются компенсаторные изменения эндокринной деятельности желез внутренней секреции. Алкоголь оказывает влияние на секрецию инсулина путем влияния на ЦНС, рилизинг-факторы и цАМФ.

Таким образом, алкогольная интоксикация в относительно непродолжительные сроки (до 1 мес.) сопровождается нарушениями метаболизма глюкозы по пути гликолиза и ПФП, отклонениями в обмене гликогена в печени и функционировании инсулярного аппарата поджелудочной железы. Эти нарушения следует рассматривать в качестве одного из модулей начальной стадии патохимической картины хронической алкогольной интоксикации. Их следует учитывать при разработке дифференцированных схем метаболической коррекции продолжительной алкогольной интоксикации.

2.2.2 Метаболические нарушения в скелетной мускулатуре при хронической алкогольной интоксикации

Алкогольное поражение периферической нервной системы, включающее поражение периферических нервов и скелетной мускулатуры (алкогольная невропатия и миопатия), отмечается в 5 раз чаще, чем поражение ЦНС и является наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации [12, 165]. Данные о частоте развития алкогольной невропатии противоречивы и колеблются от 10 до 67%. Такая вариабельность показателей объясняется различным подходом к диагностике алкогольной полиневропатии (АПН). Использование современных инструментальных методов, таких как электромиография (ЭМГ) и количественное сенсорное тестирование (КСТ), позволяет не только объективизировать клинические проявления заболевания, но и диагностировать поражение периферических нервов на субклинической стадии. Хронические формы алкогольной миопатии встречаются у 40–60% пациентов [165]. Несмотря на распространенность, поражение скелетной мускулатуры алкогольного генеза остается недостаточно изученным.

Патогенез АПН до настоящего времени до конца не выяснен. Обсуждаются два возможных патогенетических механизма: прямое токсическое действие этанола и его метаболитов и недостаточное питание с дефицитом витаминов группы В, в частности тиамина [165]. Активной формой тиамина является дифосфат тиамина, который служит кофактором нескольких ферментов, участвующих в катаболизме углеводов,

биосинтезе ряда элементов клетки, продукции составляющих для защиты от оксидантного стресса и синтеза пентоз, являющихся предшественниками нуклеиновых кислот. Алкоголь уменьшает всасывание тиамин в тонком кишечнике, сокращает запас тиамин в печени, снижает его внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к сокращению активной формы этого витамина [165].

В организме тиаминдефицитное состояние сопровождается различными изменениями метаболизма глюкозы [185, 225]. В результате снижается встраивание липидов в миелин; нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов; образуются зоны с лактатацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые способствуют проявлению нейротоксических эффектов алкоголя. Эти данные подтверждают точку зрения, согласно которой невропатия при хроническом алкоголизме обусловлена дефицитом витамина В₁ [185].

Предполагается также прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на нейроны посредством индуцирования глутаматной нейротоксичности в результате снижения выработки белка нейрофиламентов или нарушения быстрого аксонального транспорта. Вследствие нарушенного метаболизма этанола образуются цитотоксические белки, обратимо поражающие клетки нервной системы. Эти патологические белки воздействуют также и на другие клеточные популяции, особенно на гепатоциты, приводя к поражению митохондрий печени и развитию цирроза. Прямое токсическое действие алкоголя подтверждается результатами клинических исследований, в которых показан дозозависимый эффект между количеством принимаемого этанола и тяжестью полиневропатии [185].

При хронической алкогольной интоксикации взаимодействие этанола и специфических нейрональных белков мембраны приводит к увеличению концентрации протеинкиназы С [239]. Известно, что протеинкиназа С участвует в сенситизации ноцицепторов, фосфорилируя белки ионных каналов и изменяя их проницаемость для Ca^{++} , увеличивая возбудимость нервных окончаний. При хронической алкогольной интоксикации, протеинкиназа С не только активирует первичные афферентные нейроны, но и увеличивает их возбудимость [240, 241].

В проведенных нами экспериментах введение алкоголя (3,5 г/кг, два раза в сутки) в течение 14-ти суток не оказывает существенного влияния на функциональное состояние гликолиза и ПФП в мышечной ткани крыс (Табл. 2.7-2.9). Ниже значений контрольной группы регистрируется только активность ТК, что, вероятно, объясняется влиянием алкоголя на метаболизм тиамина при его длительном введении в организм [185, 225].

Таблица 2.7. - Активность ферментов гликолиза в скелетной мускулатуре (нмоль/мг/мин), уровень гликемии и инсулина в крови крыс при хронической алкогольной интоксикации. (*-статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$))

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа Контроль	2-я группа 14 суток	3-я группа 29 суток
ГК	31,5 (26,5; 37,9)	29,2 (26,3; 35,4)	20,3 (18,4; 21,9)*
ФФК	80,2 (76,8; 84,6)	79,4 (72,5; 81,3)	88,4 (76,5; 91,7)
ПК	725,5 (702,8; 771,6)	698,4 (678,3; 714,6)	681,6 (658,6; 704,1)
ЛДГ	399,9 (384,1; 406,3)	398,2 (396,3; 404,6)	372,6 (348,7; 380,4)
Гликемия (ммоль/л)	4,48 (3,97; 5,02)	5,78 (5,27; 6,14)*	5,09 (4,87; 5,18)
Инсулин (пмоль/л)	81,9 (72,8; 92,4)	78,8 (71,6; 84,4)	69,3 (60,7; 78,6)*

Примечание: здесь и в табл. 2.8-2.9 данные выражены в виде Ме и рассеяния (25 и 75 %).

У животных 2-й экспериментальной группы выявлено увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови при стабильном уровне инсулина. Несмотря на гипергликемию, развивающуюся у крыс при 14-суточной алкогольной интоксикации, уровень глюкозы в мышечной ткани у них не отличается от контрольного. Это, вероятно, объясняется особенностями регуляции транспорта глюкозы в мышцах,

которая чувствительна к действию факторов, отличных от концентрации внеклеточной глюкозы [236]. В других органах, в частности в печени, внутриклеточная концентрация субстрата близка к таковой в крови, вследствие высокой проницаемости мембран гепатоцитов для глюкозы.

Увеличение сроков алкоголизации до 29-ти суток сопровождается более существенными сдвигами функционирования гликолиза и ПФП в мышечной ткани, чем при предыдущем сроке введения этанола. У животных 3-й экспериментальной группы отмечается снижение активности одного из лимитирующих ферментов гликолиза – ГК (на 36%). Оценивая данные изменения, необходимо учитывать важность регуляции инсулином метаболизма глюкозы в мышечной ткани. Для объяснения влияния данного гормона на метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре был выдвинут ряд теорий [165]. Согласно одной из них, действие инсулина обусловлено его влиянием на активность гексокиназы. Скорость данной реакции в мышечной ткани регулируется через способность гормона снижать ее торможение.

Полученные нами данные об ингибировании активности ГК отчасти подтверждают правильность этой теории, т.к. уровень инсулина в сыворотке крыс при этом снижен. Согласно другой теории, действие гормона связано с его влиянием на транспорт глюкозы через клеточную мембрану [236]. Однако уровень глюкозы в мышечной ткани животных 3-й группы не изменен, несмотря на выявленную нами на 14-е сутки введения алкоголя гипергликемию. Со сниженной скоростью гексокиназной реакции сопоставимо падение уровня Г-6-Ф в скелетной мускулатуре животных 3-й экспериментальной группы (Табл. 2.8). Одновременно с этим обнаруживается снижение концентрации гликогена, уровень которого составляет 59% от контрольного. Нарушение обмена данного субстрата при длительном введении этанола связано, вероятно, с патологией печени, развивающейся при хронической алкогольной интоксикации [173, 185, 227].

Таблица 2.8. - Содержание субстратов углеводного обмена в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации (мкмоль/г)

Субстрат	Экспериментальные группы		
	1-я группа Контроль	2-я группа 14 суток	3-я группа 29 суток
Глюкоза	5,41 (5,19; 5,75)	5,17 (4,97; 5,48)	5,03 (4,97; 5,44)
Г-6-Ф	0,58 (0,46; 0,69)	0,57 (0,45; 0,63)	0,42 (0,25; 0,65)*
Пируват	0,19 (0,14; 0,24)	0,18 (0,12; 0,28)	0,19 (0,17; 0,31)
Лактат	5,98 (5,80; 6,14)	5,87 (5,61; 6,03)	6,14 (5,88; 6,44)
Гликоген	45,5 (38,4; 50,1)	40,7 (34,8; 43,8)	26,8 (24,1; 30,6)*

Это обусловлено угнетением обмена гликогена при введении этанола. Нами ранее были показаны нарушения метаболизма этого субстрата в печени при длительном введении алкоголя. Выявленные изменения обмена гликогена в мышечной ткани, вероятно, являются следствием вышеуказанных нарушений. Оценивая метаболизм гликогена в организме при введении алкоголя, также необходимо учитывать эндокринную компоненту регуляции данного процесса. Одной из вероятных причин снижения уровня этого субстрата у животных 3-й группы может являться гипoinsулинемия. Кроме этого, имеются данные об увеличении концентрации адреналина в крови экспериментальных особей при длительном введении этанола [12]. Снижение содержания гликогена в тканях животных при хронической алкогольной интоксикации связано, вероятно, с активацией фосфоорилазы адреналином.

Введение этанола в течение 29 суток несколько меняет функциональное состояние ПФП в мышечной ткани крыс (Табл. 2.9).

Таблица 2.9. - Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин), содержание пентоз (мкмоль/г) в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации.

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа Контроль	2-я группа 14 суток	3-я группа 29 суток
Г-6-ФДГ	2,65 (2,56; 2,90)	2,96 (2,88; 3,17)	2,77 (2,76; 3,06)
6-ФГДГ	1,34 (1,26; 1,48)	1,52 (1,48; 1,58)	1,66 (1,27; 1,73)
ТК	2,91 (2,81; 3,05)	2,06 (1,76; 2,24)*	1,96 (1,74; 2,22)*
Пентозы	0,31 (0,22; 0,48)	0,32 (0,22; 0,40)	0,17 (0,13; 0,36)*

У особей 3-й экспериментальной группы отмечается ингибирование активности ТК и, как следствие этого, падение уровня пентоз. Активности дегидрогеназ ПФП при этом не отличаются от контрольного уровня. Снижение скорости транскетолазной реакции регистрировалось уже при 14-суточной алкогольной интоксикации. Увеличение сроков введения этанола потенцирует данный ингибирующий эффект. Снижение активности ТК в скелетной мускулатуре животных 3-й группы отмечается на фоне выявленного нами ранее ингибирования данной реакции в ткани печени в аналогичных экспериментальных условиях. Это, вероятно, объясняется влиянием длительно вводимого алкоголя на тиаминовый гомеостаз в организме. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается нарушениями витаминного обмена, в частности В₁, что, вероятно, обусловлено снижением количества потребляемой пищи, с одной стороны, и функциональными изменениями деятельности органов ЖКТ, с другой [12].

Таким образом, длительное введение алкоголя в организм сопровождается нарушениями функционирования основных путей метаболизма глюкозы в мышечной ткани крыс. Нарушения функционального состояния гликолиза и ПФП в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации создают предпосылки к более детальному и обстоятельному

изучению метаболизма глюкозы, а также ряда регуляторных параметров именно при непродолжительных (субхронических) сроках введения алкоголя. Это обусловлено, с одной стороны, многочисленностью и разносторонностью метаболических эффектов этанола при его более длительном введении, с другой стороны – отсутствием данных о поступательном формировании этих нарушений на более коротких сроках алкоголизации. Кроме этого, выявление нарушений функционирования энергопроизводящих процессов в мышечной ткани при хронической алкогольной интоксикации создает предпосылки к оптимизации существующих методов ранней диагностики и коррекции метаболических нарушений при алкоголизме, а также конкретизирует сроки начала проведения лечебных мероприятий.

ГЛАВА 3

ПРЕРЫВИСТАЯ АЛКОГОЛЬНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ – НОВАЯ МОДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛКОГОЛИЗМА

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 [245].

Исследования патогенеза алкоголизма с использованием разнообразных методических подходов делает возможным выявление существенных биологических факторов заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, изменений в сфере модуляции и медиации нервных импульсов в ЦНС и некоторых других факторов. Подобный комплексный подход позволяет более дифференцированно оценить вклад тех или иных систем организма в развитие патологического процесса. В последние несколько десятилетий предложены и активно разрабатывается целый ряд экспериментальных моделей различных форм алкоголизации или осложнений организма.

Как и люди, отдельные животные одного и того же вида оказались по-разному чувствительными к одинаковой дозе алкоголя. Эти так называемые разнотолерантные к этанолу животные стали объектом экспериментов, которые в конечном итоге показали, что чем выше переносимость алкоголя, тем больше вероятность к нему привыкнуть, попасть от него в зависимость, т.е. в общих чертах воспроизвести картину алкогольной патологии, типичной для человека. Неожиданностью оказалось и обнаружение генетических линий животных (мыши, крысы, хомяки и др.), которые без всякого предварительного контакта с алкоголем, т.е. без всякого «социального» навыка, при первом же предложении выбрать между водой или раствором алкоголя как источником жидкости всегда отдавали предпочтение второму. Характер предпочтения

сохранялся во многих поколениях и менялся при скрещивании с другой генетической линией животных [167].

Предпочтительное потребление животными алкоголя нельзя полностью приравнять к алкогольной мотивации у человека, последняя более сложна и включает в себя явно наркоманические компоненты. В то же время на животных, изначально по-разному относящихся к алкоголю, по-разному моделируется алкоголизм. Наконец, на потребление алкоголя у людей и в эксперименте на животных отчетливо влияют социальные (стресс, переутомление) и даже природные (охлаждение, циркадные ритмы) факторы. Алкоголизм как заболевание считается, поэтому явлением полиэтиологичным, а его изучение ведется одновременно по многим, иногда весьма еще слабо связанным друг с другом направлениям [174].

Хроническое потребление алкоголя приводит к развитию адаптации всех внутриклеточных систем к постоянно повышенной концентрации этанола в крови, а, следовательно, и в клетке. Выявлены изменения активностей ряда ферментов углеводного обмена в печени крыс при длительном (3,5 мес.) потреблении алкоголя в качестве единственного источника жидкости [242]. Обнаружены изменения функционального состояния пентозофосфатного пути (ПФП) при хронической алкогольной интоксикации [243]. Имеются данные о нейромедиаторных нарушениях в различных отделах головного мозга при введении алкоголя в организм [216].

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 следует рассматривать как новое клиническое состояние алкогольной болезни с учетом выраженных клинических и патохимических симптомов алкогольной абстиненции [250].

Моделирование подобных ситуаций проводилось и ранее, но в последнее время экспериментальные модели прерывистой алкогольной интоксикации получили особенно широкое распространение. Классическим примером моделей прерывистой алкоголизации является формирование алкогольного

абстинентного синдрома. Данная модель предполагает интрагастральное введение растворов этанола в дозе 5 г/кг в сутки в течение 5 дней. Забой животных проводили через 1 час и 1, 3, 7 суток от последнего введения этанола [246]. Многочисленные модификации этой модели, предусматривающие многократное повторение эпизодов отмены этанола и алкоголизации подтверждают факты возрастания чувствительности организма к эффектам абстиненции при повторных периодах этанола.

Ряд авторов при исследовании поведенческих эффектов прерывистого режима введения этанола подвергали крыс трем циклам 5-дневной алкоголизации 7% раствором этанола, который вводили внутривентрально [216]. В других экспериментах схема алкоголизации была такова: в течение 21 дня животным внутривентрально вводили этанол в дозе 2 г/кг, после чего следовала неделя отмены этанола, потом снова его вводили [246]. Прерывистая 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 интоксикационных количеств алкоголя. Поведенческие реакции животных в условиях прерывистой алкоголизации достаточно интенсивно изучаются многими авторами. 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 [167, 246].

Моделирование такого многофакторного заболевания, как алкоголизм, в эксперименте на животных представляет значительную проблему. Существенной причиной, способствующей формированию и развитию этого заболевания, являются факторы социального порядка, моделирование которых

на животных представляется малооправданным. В то же время этиловый алкоголь при однократном введении является активным веществом с широким спектром фармакологической активности и оказывает сходное действие на организм в целом, как человека, так и животных. Развитие специфических фармакологических и токсических эффектов алкоголя зависит, в первую очередь, от активности энзиматических, нейромедиаторных и 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 являться основой моделирования на животных. Прогресс в понимании механизмов патогенеза алкоголизма в значительной степени зависит от адекватности выбранных моделей, используемых для изучения этих механизмов [5, 199, 246].

Показателем отношения к алкоголю является добровольное его потребление в условиях, при которых животным предоставлена возможность потреблять раствор алкоголя и воду. Большое значение в этом случае приобретает оценка количества потребляемых жидкостей. Наиболее распространенным методом количественной оценки потребления жидкостей является предоставление животным, находящимся в индивидуальных клетках, двух поилок – одной с раствором спирта, другой с водой. В зависимости от условий опыта производят замер потребления жидкостей за сутки или другой промежуток времени [167, 246].

Значительные различия в количестве потребляемого алкоголя наблюдается у животных разного пола. Самки крыс потребляют большие количества алкоголя, чем самцы. В то же время потребление алкоголя значительно уменьшается в период эструса. Аналогичные результаты были изучены на мышах линии C57BL. Большой уровень потребления алкоголя самками объясняют высоким уровнем у них метаболизма этанола. Отмечено, что процесс формирования влечения к алкоголю быстрее протекает у самцов крыс, но по количеству потребления этанола 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 [246, 247].

При создании экспериментальной модели хронического алкоголизма существенным является выбор концентрации раствора этанола, предоставляемого животным. Этот вопрос должен решаться в первую очередь с учетом целей эксперимента, а также физиологических особенностей подопытных животных [167, 247]. Показано, что крысы поглощают большие количества этанола, чем воды, в том случае, если концентрация этанола составляет 1,8-6%. Однако они могут потреблять раствор этанола в более высоких концентрациях при постепенном их увеличении [246].

При изучении процессов формирования влечения к алкоголю и психической зависимости целесообразно использовать этанол в концентрациях, которые охотно поглощались бы животными и обеспечивали поступление достаточно высоких доз алкоголя в организм. В этом отношении интересными представляются результаты [5], показавшие, что при предоставлении крысам на выбор сразу 4 концентраций этанола (3, 6, 12 и 24%), наибольшее количество крыс потребляло 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 всего оказывает токсическое действие на функцию 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 этанола и практически не потребляют растворы больших концентраций. Максимально возможные для данных условий концентрации (15% раствор) в меньшей степени, чем низкие (5-10%) удовлетворяют потребности животных в воде, и тогда оцениваемое по характеру потребления раствора этанола влечение к алкоголю выступает в более «чистом» виде [167, 246, 247].

Другой, чрезвычайно важной методической проблемой, возникающей при выборе условий создания модели хронического алкоголизма, является создание условий формирования и

проявления физической зависимости от алкоголя. Анализ данных литературы показывает, что проявления физической зависимости можно наблюдать у разных видов животных не в условиях свободного выбора между раствором спирта и водой, а при введении им алкоголя (per os, внутривенно или внутривенно). Формирование физической зависимости описано на крысах [248, 249], шимпанзе и макаках резус [246]. В этих экспериментах животные получали жидкую пищу, одним из компонентов которой являлся этанол.

Длительное потребление алкоголя приводит к функциональным и морфологическим изменениям органов и систем. Так, значительные изменения происходят в функции нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем; нарушается функция печени, происходят значительные изменения в белковом, жировом и углеводном обмене [243, 245, 246]. Физиологические изменения, возникшие вследствие потребления этанола, в свою очередь вызывают патологические изменения, могущие повлечь за собой усиление патологической алкогольной мотивации [247]. Например, у мышей с повышенным артериальным давлением наблюдается значительное преобладание в пищевом рационе раствора этанола по сравнению с мышами с пониженным артериальным давлением [248, 249].

Таким образом, при хроническом потреблении алкоголя развивается особый комплекс психических и соматических патологических изменений, то есть хронический алкоголизм. Экспериментальная модель данного заболевания необходима для изучения патогенетических основ алкоголизма и отбора и изучения фармакологических веществ, пригодных для его 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 [246].

Наиболее распространенным способом моделирования алкогольного абстинентного синдрома в эксперименте является метод разработанный Majchrowicz [248]. Для этого на протяжении 5 дней 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов животным интрагастрально вводят 25% раствор этанола в дозе 5-4,5 г/кг. Животных декапитируют через 3-4 ч, 1,3 и 6 суток после

введения этанола. Недостатком этой модели является исследование сугубо постинтоксикационных нарушений метаболизма.

В связи с вышеизложенным нами была разработана экспериментальная модель прерывистой алкогольной интоксикации, обладающая высокой воспроизводимостью, позволяющая изучить метаболические нарушения в условиях, максимально приближенным к реальным [250, 251]. Было разработано два разных режима алкоголизации.

I. «Прерывистая алкогольная интоксикация с 4-дневным периодом введения этанола» (ПАИ-4)

В ходе проведения экспериментальной модели животных алкоголизировали с помощью 25% раствора этанола, который вводили внутривентрально дважды в сутки из расчёта 3,5 г/кг массы с промежутком между введениями 12 ч. Эксперимент проводили по следующей схеме: первая опытная группа алкоголизировалась в течение 4 суток, декапитация через 24 часа. Животные второй опытной группы также получали этанол в течение 4 суток, декапитацию проводили через 3 суток абстиненции. Животные третьей опытной группы подвергались декапитации после двукратного повторения цикла — 4 суток алкоголизации/3 суток отмены — на 14-е сутки эксперимента. Четвертая и пятая группы подвергались 4-кратному повторению цикла, при этом животные четвёртой группы были декапитированы через 1 сутки отмены этанола, а животные пятой группы — через 3 суток. Животным из контрольной группы вводили эквивалентное количество воды.

II. «Прерывистая алкогольная интоксикация с 7-дневным периодом введения этанола» (ПАИ-7)

Для исследования пула свободных аминокислот в плазме и печени был применён следующий режим алкоголизации (25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг, дважды в сутки): первая опытная группа получала этанол в течение 28 дней с последующей декапитацией через 12 часов (хроническая алкоголизация). Вторая группа была декапитирована через 1 сутки после 7-дневной алкоголизации, третья — через 7 суток. Декапитацию животных четвёртой группы проводили после алкоголизации по схеме: 7 сут. этанол+7 сут. отмены + 7 сут. этанол; пятая опытная группа была подвергнута алкоголизации в аналогичном

режиме, однако декапитацию проводили через 7 суток после последнего введения этанола. Животные из контрольной группы получали эквивалентный объём воды.

3.1. Метаболические нарушения при прерывистой алкогольной интоксикации с 4-дневными периодами введения этанола

Употребление алкоголя приводит к многочисленным метаболическим сдвигам в организме, включающим в себя как собственно эффекты этанола на обмен веществ, так и адаптационные перестройки, происходящие в результате длительной алкоголизации. Дисбаланс пула свободных аминокислот, как плазменного, так и висцерального, является одним из характерных последствий алкогольной интоксикации [252]. Известна центральная роль печени в формировании и стабилизации аминокислотного фонда в организме, в связи с чем нарушения аминокислотного обмена здесь влекут за собой достаточно серьёзные последствия [252, 253]. Таким образом, нарушения аминокислотного фонда печени являются первичными в генезе аминокислотного дисбаланса в организме при алкогольной интоксикации, и могут рассматриваться в качестве высокоинформативных показателей последующих изменений аминокислотного спектра крови и других органов.

Прерывистый режим употребления этанола предполагает чередование эпизодов алкоголизации и отмены этанола [250, 251]. Многократное повторение подобных циклов способно вызывать целый спектр эффектов, индуцированных как непосредственно действием этанола, так и последствиями его отмены [246]. Длительность периодов алкоголизации или отмены этанола также имеет большое значение в определении направленности метаболического дисбаланса при повторяющихся циклах алкоголизация/отмена. Вследствие сочетания эффектов алкоголизации и абстиненции могут наблюдаться изменения аминокислотного пула и других метаболических показателей, которые нельзя дифференцировать как исключительно последствия алкоголизации, либо алкогольной абстиненции. Отмена этанола после краткосрочной алкоголизации способна оказывать

нормализующее действие на фонд аминокислот, нивелируя эффекты алкогольной интоксикации [252]. Однако, при очередной алкоголизации, следующей за краткосрочной отменой этанола, нельзя исключать возможность смещения эффектов алкогольной интоксикации и остаточных явлений, вызванных предыдущим периодом введения этанола, что может способствовать потенцированию действия этанола на фонд свободных аминокислот.

При анализе аминокислотного спектра печени показано, что прерывистый режим введения алкоголя вызывает выраженные изменения в рассматриваемой ткани.

У животных группы 1, подвергшихся 4-дневной алкоголизации с последующей однодневной отменой этанола, отмечается достоверное возрастание суммарного содержания свободных аминокислот, обусловленное накоплением заменимых аминокислот и снижением уровня незаменимых. Увеличение концентраций аминокислот в печени при введении этанола можно объяснить выбросом катехоламинов надпочечниками, что усиливает кровоснабжение печени за счет возбуждения β -адренорецепторов и приводит к усилению поступления аминокислот в печень, тем самым вызывая снижение уровня последних в плазме [253]. Алкогольный абстинентный синдром сопровождается усилением стресс-реакции, вызываемой этанолом. Такой режим приводит к повышению функциональной активности надпочечников, при этом увеличивается их масса [167]. Данная трактовка в известной мере объясняет рост концентраций аминокислот в ткани печени. Однако нельзя не обратить внимание и на тот факт, что острое и хроническое воздействие этанола в общем оказывает ингибирующий эффект на синтез белков в печени, что также могло повлиять на накопление свободных аминокислот в ткани [254].

Дисбаланс в соотношении заменимых и незаменимых аминокислот выражается в повышении индекса заменимые/незаменимые аминокислоты (ЗА/НА). Среди незаменимых аминокислот наибольшему снижению подвержены концентрации Лей и Лиз. Известно, что метаболит этанола, ацетальдегид, способен к ковалентному взаимодействию с α -аминогруппой лизина, образуя специфический продукт и, таким

образом, может способствовать снижению концентрации свободного лизина в ткани печени. Уровень Гис, однако, регистрируется выше контрольной величины (Табл. 3.1). Кроме того, было выявлено возрастание индекса гликогенные/кетогенные аминокислоты (ГА/КА). Четырёхдневная алкоголизация с последующей отменой этанола в течение суток вызывает снижение уровней кетогенных аминокислот, в частности, Лей, на фоне неизменного суммарного содержания гликогенных аминокислот. Поскольку большинство кетогенных аминокислот являются незаменимыми, а среди гликогенных преобладают заменимые, повышение индексов ЗА/НА и ГА/КА взаимообусловлено. Также в данных экспериментальных условиях отмечается рост уровней Тау, цистеата и фосфоэтаноламина. Повышенный уровень мочевины, выявленный при данных условиях, может свидетельствовать об активации процессов обезвреживания аммиака, при этом концентрация аммиака сохраняется в пределах контрольных величин.

После 3 суток отмены этанола (группа 2) значение суммарного фонда аминокислот в печени нормализуется, однако выявляются нарушения уровней отдельных метаболических групп аминокислот. Так, общее содержание незаменимых аминокислот по-прежнему снижено. В частности, Вал, Лей, а также Гис, уровень которого, ранее превышавший контрольные значения, в данной ситуации упал ниже нормы (Табл. 3.1). Суммарное содержание заменимых аминокислот остается в пределах нормы, хотя выявляется определённый дисбаланс среди отдельных аминокислот этой группы: снижение уровней Сер, Глн, Глу и Тир при повышенных концентрациях Ала, этаноламина и фосфоэтаноламина (Табл. 3.1.).

Таблица 3.1 - Содержание свободных аминокислот в печени крыс в условиях прерывистой алкогольной интоксикации с 4-дневным периодом введения этанола (мкМ/г)

Показатель	Группа					
	Контроль	1	2	3-	4	5
I	II	III	IV	V	VI	VII
Цистеиновая кислота	187.68± 20.38	341.17± 53.59*	186.58± 7.74#	136.11± 7.32*#Δ	185.17± 12.31●	379.92± 37.67*Δ ♦♦
Tau	1150.33± 146.27	1957.35± 295.44*	1638.95± 175.6	1832.29± 219.34*	1453.47± 206.01	2823.41± 290*Δ ♦♦
Фосфо-этаноламин	247.4± 20.82	359.52± 31.42*	318.31± 19.25*	237.8± 14.75#Δ	373.54± 20.26*●	400.83± 30.03*Δ ●
Мочевина	1168.43± 42.57	1729.45± 150.76*	1466.44± 45.91*	731.3± 38.87*#Δ	1615.58± 162.33*●	1362.94± 132.07●
Асп	1174.05± 35.53	1240.93± 56.37	1239.04± 28.16	926.14± 71.01*#Δ	1247.49± 138.77	1380± 58.18*●
Тре	579.11± 46.59	476.49± 30.32	458.15± 40.03	338.77± 24.54*#Δ	367.15± 51.65*	545.25± 36.39♦♦
Сер	2905.13± 213.84	2788.11 ± 161.48	2254.67± 127.15*#	2356.99± 50.88*#	2421.44± 121.83	2644.14± 295.92
Глу	8101.25± 283.39	9414.65± 774.34	5750.6± 176.78*#	7827.27± 290.35 Δ	9866.55± 480.66*Δ •	7797.29± 440.15 Δ ●
Гли	6152.89± 259.49	6016.85± 346.22	5066.01 ± 27.08*	6811.95± 307.77 Δ	7149.93± 578.01 Δ	6891.18± 322.89 Δ
Про	649.46± 32.1	675.96± 48.37	612.97± 18.25	584.06± 66.92	507.54± 21.77*#Δ	540.48± 70.86
Гли	3501.16± 130.47	4191.48± 293.9	3326.68± 271.21	3789.89± 90.68	3188.17± 193.27*●	3875.83± 285.72

Продолжение таблицы 3.1

I	II	III	IV	V	VI	VII
Ала	3105.31± 109.97	3317.82± 217.26	3993.6± 252.53*	2642.4± 223.54 Δ	2669.33± 281.49Δ	3827.68± 104.68*•♦
Вал	388.83± 7.06	341.83± 22.85	300.42± 21.86*	350.41 ± 14.99*	419.5± 22.53*#Δ	403.99± 10.02#Д*
Лей	166.21± 7.21	112.24± 4.73*	107.77± 3.15*	119.66± 7.37*	126.34± 10.6*	149.79± 7.034#Δ •
Тир	239.29± 8.43	221.23± 18.63	159.53± 13.38*#	190.63± 21.12	198.12± 17.52	265.46± 19.09 Δ ♦♦
Фен	253.65± 28.62	196.31 ± 22.44	229.06± 8.01	134.14± 8.96*#Δ	146.28± 14.63* Δ	112.16± 11.75*#Δ
Этаноламин	2200.43± 244.6	2637.56+ 253.86	3547.93± 51.48*#	1985.47± 49.59*Δ	2135.18± 169.21 Δ	2569.92± 267.63 Δ
NH ₃	1354.4± 142.17	1078.94 ± 41.6	809.3 ± 34.55*	1317.07 ± 82.49 # Δ	1161.07± 106.19# Δ	1424.84± 50.24* Δ •
Орн	349.41 ± 30.32	323.01 ± 17.37	313.65± 14.14	310.06± 12.01	294.86± 16.58	380.77± 10.62#Δ ♦♦
Лиз	408.77 ± 53.04	251.11 ± 21.1*	365.24± 30.22#	245.11 ± 7.59* Δ	355.55± 24.46#•	497.45± 37.83#Δ ♦♦
Гис	660.62 ± 20.06	804.45± 12.74*	595.21 ± 15.43*#	696.6 ± 20.12# Δ	610.82± 43.62#	837.25± 47.96#Δ ♦♦

Примечание: здесь и в таблице 3.2 :

- *- достоверно относительно контроля;
- #- достоверно относительно группы ;
- Δ - достоверно относительно группы 2;
- - достоверно относительно группы 3;
- ♦ - достоверно относительно группы 4.

Стоит отметить, что при нормальных значениях соотношения ГА/КА в ткани печени наблюдается уменьшение содержания равно как гликогенных, так и кетогенных аминокислот. Единственная гликогенная аминокислота, уровень которой превышает контрольные значения — аланин, что, возможно, связано с активацией глюкозоаланинового цикла, однако уровни других гликогенных аминокислот — Сер, Вал, Глу и Гис ниже контрольных значений. Среди кетогенных аминокислот наиболее выраженному снижению подвержены уровни Лей и Тир. Соотношение АРУЦ/ААК регистрируется в пределах нормы. Повышение концентрации мочевины при пониженном уровне аммиака может указывать на интенсификацию обезвреживания аммиака в цикле мочевинообразования.

В печени животных 3-й группы, подвергнутых двукратному повторению цикла алкоголизация/отмена, не выявлено изменений общего содержания свободных аминокислот, но наблюдается рост относительного количества заменимых аминокислот, что выражается в повышенном значении индекса ЗА/НА. Суммарный уровень незаменимых аминокислот находится в пределах нормы. Среди этой группы аминокислот наиболее снижены концентрации Тре, Вал, Лей, Фен и Лиз. Несмотря на достоверное увеличение индекса ГА/КА, по-прежнему снижены уровни как гликогенных, так и кетогенных аминокислот. Из гликогенных — это Асп, Тре, Сер и Вал, из кетогенных — Лей и Фен. Однако, соотношение концентраций ГА и КА при этом нарушено, что отражается на повышении индекса ГА/КА. Значение индекса АРУЦ/ААК также превышает контрольные значения. Двукратное повторение цикла алкоголизация/отмена привело к резкому падению уровня мочевины при нормальных концентрациях аммиака, что может указывать на интенсивное использование азота аминогрупп в условиях дефицита белка [254]. АРУЦ отводится большое значение в процессах утилизации аммиака. В почках эти аминокислоты во много раз более активно переаминируются, чем окисляются [255], а их углеродные скелеты повторно участвовать в акцепции аминогрупп в других органах и тканях, и, таким образом, способны

оказывать детоксицирующее действие в условиях гипераммониемии.

У животных 4-й группы было выявлено обогащение аминокислотного фонда печени, в основном, за счёт заменимых аминокислот, что подтверждается повышенными значениями индекса ЗА/НА. Из незаменимых аминокислот всё ещё снижены уровни Тре, Лей и Фен. Зарегистрированы повышенные уровни Глу и Фен. В данных экспериментальных условиях произошла нормализация суммарного уровня гликогенных аминокислот, снижен только уровень Тре, а концентрация Глу превышает контрольные значения. По-прежнему снижены уровни кетогенных аминокислот Лей и Фен. Такой дисбаланс в фонде КА способствует сохранению повышенного значения индекса ГА/КА (127%).

Через 3 суток абстиненции после четырёх циклов алкоголизация/отмена (группа 5) общее содержание свободных аминокислот в ткани печени также повышено, нормализуется уровень незаменимых аминокислот, а общее количество заменимых аминокислот превышает контрольный уровень, но, тем не менее, значение индекса ЗА/НА приближено к контролю. При этом выявлен рост концентраций основных гликогенных аминокислот - заменимых Асп и Ала, а из незаменимых - Гис, что указывает на сокращение использования аминокислот в качестве энергетического субстрата. Из кетогенных аминокислот снижен только уровень Фен. Наблюдается достоверное возрастание концентраций Тау и цистеата по отношению как к контролю, так и к другим экспериментальным группам, что может свидетельствовать о повышении деградации их предшественника — Мет [256]. Увеличение концентрации Тау может также происходить вследствие нарушения процессов конъюгации желчных кислот и активации распада таурохолатов [257]. В данных экспериментальных условиях происходит нормализация концентраций остальных исследованных аминокислот.

Четырехкратное повторение цикла алкоголизация-отмена сопровождается обогащением пула свободных аминокислот печени, которое сохраняется в течение трёх суток абстиненции. Накопление аминокислот в тканях при воздействии этанола

может быть связано с обеднением пула свободных аминокислот плазмы. Последующая абстиненция приводит к усилению стресс-реакции, тем самым вторично индуцируя поглощение аминокислот тканями, в частности печенью. Этанол ингибирует синтез белков в печени [254], что, на фоне возможной белково-витаминной недостаточности, явившейся следствием полной или частичной анорексии алкоголизированных животных, приводит к накоплению в ткани печени свободных аминокислот, преимущественно, заменимых.

Наибольший дисбаланс в содержании отдельных аминокислот выявлен на третьи сутки после 4-дневной алкоголизации и после 2-кратного повторения цикла алкоголизация-отмена. Об этом также свидетельствуют данные дискриминантного анализа. При этом наблюдается снижение уровня гликогенных аминокислот, что свидетельствует об активном использовании их в качестве энергетического ресурса. Кроме того, снижено содержание АРУЦ. Можно предположить, что по мере увеличения длительности абстиненции после однократного периода алкоголизации происходит нарастание аминокислотного дисбаланса в печени. В те же сроки отмены этанола после второго периода алкоголизации, в аминокислотном фонде печени были выявлены схожие нарушения.

Исходя из вышеизложенных результатов, можно предположить, что многократное повторение циклов алкоголизация-отмена в данном эксперименте вызывает определённые адаптивные изменения, направленные на устранение аминокислотного дисбаланса и в то же время приводит к накоплению в ткани печени свободных аминокислот.

3.2. Свободные аминокислоты плазмы крови крыс в условиях прерывистой алкоголизации с 4-дневными периодами введения этанола

Аминокислотный спектр плазмы крови тесно связан с азотистым обменом в органах и тканях может служить своеобразной интегральной характеристикой метаболического статуса организма в целом. Аминокислотный состав плазмы крови крыс в условиях

прерывистой алкоголизации претерпевает определенные изменения.

Введение этанола на протяжении 4 суток с последующим однодневным промежутком сопровождается незначительным снижением суммарного уровня аминокислот в плазме (до 91,9%), причём данные изменения обусловлены, главным образом, снижением относительного содержания НА, что выражалось в увеличении значения индекса ЗА/НА. Наиболее подвержены снижению оказались уровни Мет, Иле, Фен (Табл. 3.2).

Среди ЗА следует отметить снижение содержания Гли, кроме того, снижены уровни ЦК, Тау, Фза, тогда как концентрации Сер, Асп, Про, Орн, напротив, превышали контрольные уровни. В плазме животных группы 1 выявляется повышение уровня мочевины, в то время как концентрация аммиака регистрируется в пределах нормы (Табл. 3.2). Повышенное содержание Орн в данной ситуации свидетельствует в пользу активации процессов мочевинообразования.

Трехдневная отмена этанола после 4-дневного эпизода алкоголизации также не вызывает значимого снижения суммарного уровня аминокислот в плазме, однако, приводит к увеличению разности содержания ЗА и НА, отражающемуся в повышении соотношения ЗА/НА до 170%. Кроме того, отмечается значительный скачок соотношения ГА/КА до 200%. Такому росту индекса могло способствовать увеличение показателя ЗА/НА, так как большинство КА относится к незаменимым, но в данной ситуации нельзя не обратить внимание на повышение концентрации Ала, которое могло быть обусловлено активацией глюкозо-аланинового цикла. Тем не менее, рост относительного содержания ГА свидетельствует о тормозящем действии этанола на процессы глюконеогенеза. Кроме изменений аминокислотного пула, аналогичных выявленным в группе 1, у животных группы 2 отмечается нормализация уровня Сер и понижение уровней Гис и Лиз (Табл. 3.2).

Таблица 3.2 - Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс (мкМ/л) в условиях прерывистой алкогольной интоксикации с 4-дневными периодами введения этанола

Показатель	Группа					
	контроль	1	2	3	4	5
I	II	III	IV	V	VI	VII
Цистеиновая к-та	17,92± 1,71	8,62± 0,63*	8,54± 1,20*	11,91 ± 1,42*	10,61± 1,35*	7,35± 0,57*●
Таурин	383,15± 88,06	232,59± 28,23*	173,34± 27,954*	277,21± 34,35	203,89± 32,9*	162,3± 9,73*
Фосфо-этаноламин	53,96± 16,74	13,3± 2,09*	17,02+ 3,5*	26,84± 3,51*	21,9± 4,84*	8,76± 0,65*
Мочевина	76,64± 4,34	148,73+ 26,28*	153,63± 21,94*	138,36± 32,33*	78,46± 13,90Δo▲	70,74± 11,14 Δ o▲
Асп	22,23± 1,96	58,52± 5,66*	35,34± 6,99*,	19,07± 1,72 Δ o	21,16± 1,89 Δ O	12,81± 1,84*Δo
Тре	145,30± 20,95	124,45± 13,61	126,49± 33,29	75,64± 15,69*	64,03± 11,88*Δ o	93,33± 21,17
Сер	308,9± 43,05	395,45± 27,0*	317,94± 43,75	202,82± 14,53*Ao	208,97± 15,33* Δ O	172,07± 15,72*Δo
Глу	265,6± 39,48	273,4± 23,32	246,2± 21,4	256,36± 10,28	205,792± 25,04	175,25± 12,27*Δo▲
Глн	1028,68+ 106,48	1130,52± 54,24	1174,8± 176,14	889,36± 52,2 o	769,2± 57,97* Δ o	595,64± 29,43*Δo▲
Про	164,19± 15,18	213,80± 16,53*	209,92± 209,92*	116,77± 10,52*Ao	89,12± 8,67* Δ o	68,64± 4,89*Δo▲
Гли	409,86± 45,95	297,83+ 17,23*	302,23± 28,52*	227,59± 14,30*Δo	196,43± 9,76* Δ O	195,10± 8,358*Δo
Ала	1155,96± 92,46	1064,67± 95,55	1610,25± 274,8*Δ	1150,68± 92,04°	999,42± 40,29 o	715,89± 50,1*o▲

Продолжение таблицы 3.2

I	II	III	IV	V	VI	VII
Вал	229,76± 32,9	218,62± 11,86	263,36± 23,36	182,0± 12,88	156,74± 5,9* Δ o	171,72± 4,56* o
Мет	42,04± 5,42	27,29± 1,34*	21,17± 1,43*	21,15± 2,26*	19,76± 2,01*	15,73± 0,95* Δ
Иле	123,09± 18,72	71,07± 6,27*	68,97± 7,2*	45,423± 4,65*	62,57± 4,4*	54,52± 3,09*
Лей	219,98+ 49,8	160,74± 8,44	144,68± 6,48	175,12± 55,02	101,28± 4,66*	231,84± 108,76
Тир	140,1± 19,11	140,61 ± 6,51	124,19± 7,23	169,62± 7,74*Δ	175,8± 2,46* Δ o	184,26± 3,39* Δ o
Фен	100,28± 8,88	76,38± 4,92*	69,44± 3,818612*	66,08± 6,65*	49,66± 4,35* Δ o	43,22± 3,34* Δ o
β-Ала	15,60± 4,03	10,93+ 1,10	47,5± 8,09* Δ	70,21± 10,01*Δo	60,12± 7,21 * Δ	37,53+ 5,27*Δ▲●
Этаноламин	78,30± 14,47	79,63± 3,19	80,95± 10,70	96,25± 11,25	11,25± 9,11	57,17± 9,63 ▲●
NH ₃	1209,60± 109,96	1121,04± 35,44	1004,87± 87,2	935,45± 112,13*,	798,76± 20,38*Δ	691,97± 44,9*Δo▲
Орнитин	143, ± 7,53	172,85± 7,77*	145,40± 8,49Δ	145,40± 8,49Δ	145,40± 8,494	123,68± 1,31Δo▲●
Лизин	223,74± 56,59	151,20± 13,55	88,73± 3,42*	85,99± 10,54*	112,56± 9,05*	124,39± 19,27*
Гистидин	76,44± 7,26	74,30± 5,13	56,50± 5,76*Δ	37,0± 1,84*Δo	33,27± 2,67*Δo	34,89± 3,90*Δo

Примечание: здесь и в Табл 3.3:

- * - достоверно относительно контроля;
- Δ- достоверно относительно группы 1;
- o- достоверно относительно группы 2;
- ▲ - достоверно относительно группы 3;
- - достоверно относительно группы 4.

После двукратного повторения цикла «4 суток алкоголизации/3 суток отмены» наблюдается снижение суммарного уровня аминокислот (до 75%), что согласуется с данными литературы об уменьшении концентраций аминокислот в плазме крови как при остром [253], так и при хроническом воздействии алкоголя [254]. При этом отмечается повышенный уровень индекса ГА/КА (140%), что, тем не менее, существенно ниже по сравнению с тем же показателем у животных группы 2. Соотношение ЗА/НА повышено до 150%, что, на фоне сниженного суммарного уровня аминокислот, свидетельствует о том, что обеднение аминокислотного фонда плазмы происходило, преимущественно, за счёт НА, главным образом, Тре, Мет, Иле, Фен, Лиз, Гис. В структуре фонда ЗА также наблюдается дисбаланс: снижены уровни Сер, Про, Гли, а концентрация Тир, напротив, превышает контрольные величины (Табл. 3.2). На данном этапе прерывистой алкоголизации выявляется снижение соотношения АРУЦ/ААК до 80%, что обусловлено падением уровня Иле и накоплением Тир (Табл. 3.2).

При 4-кратном повторении цикла «алкоголизация/отмена» с 1-дневным завершающим периодом абстиненции выявляются нарушения аминокислотного пула плазмы крови, схожие с наблюдавшимися, у животных группы 3: повышение соотношений ЗА/НА, ГА/КА. Однако при этом обнаруживается более выраженное снижение суммарного уровня свободных аминокислот, а также соотношения АРУЦ/ААК. Общее содержание аминокислот плазмы снижено как за счёт НА, так и за счёт ЗА, при этом наблюдается падение концентраций всех исследуемых НА: Тре, Вал, Мет, Иле, Лей, Фен, Лиз, Гис (Табл. 3.2). Среди группы ЗА наиболее подвержены снижению уровни Сер, Глн, Про, Гли. Концентрация Тир повышена как по отношению к контрольной группе, так и к группам 1 и 2.

При продлении периода отмены этанола до 3 суток в плазме крови наблюдается относительная нормализация индексов ЗА/НА, ГА/КА и АРУЦ/ААК, причём, показатели ЗА/НА и ГА/КА, ранее превышавшие контрольный уровень, на данном этапе эксперимента достигают 88,8% и 80,3% соответственно. Однако, у животных группы 5 отмечается более тяжёлая гипоацидемия, в сравнении с группами 3 и 4. При этом

обнаруживается снижение практически всех исследуемых аминокислот; в пределах контрольных величин остаются только уровни Тре, Лей и Орн, а концентрация Тир превышает как контрольный уровень, так и показатели групп 1 и 2 (Табл. 3.2).

При применении в качестве дополнительного метода исследования пула свободных аминокислот плазмы крови пошагового дискриминантного анализа выявлено, что наибольшим дисбалансом характеризуются показатели групп 2 и 3, в то время как группы 4 и 5 выявляют сравнительно большее приближение к контролю относительно обеих компонент, по сравнению с другими группами.

Таким образом, анализируя динамику изменений пула аминокислот плазмы крови, можно заметить, что по мере увеличения количества повторов циклов «алкоголизация-отмена» на фоне тенденции к нормализации основных аминокислотных индексов (АРУЦ/ААК, ЗА/НА, ГА/КА) наблюдается прогрессирующее снижение общего уровня аминокислот в плазме. Этот факт позволяет сделать предположение о том, что многократные состояния алкогольной абстиненции повышают чувствительность аминокислотного пула к воздействию этанола, ограничивая способность организма к формированию метаболической толерантности, как это наблюдается в условиях хронического поступления алкоголя.

При сопоставлении экспериментальных данных, полученных при анализе аминокислотного спектра печени и плазмы крови крыс при прерывистой алкогольной интоксикации, необходимо отметить некоторые закономерности. При изучении динамики суммарного содержания свободных аминокислот в печени и плазме животных групп 3-5 обнаружена обратная корреляционная связь ($p < 0,05$), из чего можно заключить, что источником обогащения аминокислотного пула печени является плазма крови. В составе аминокислотного фонда как печени, так и плазмы алкоголизированных животных наблюдается преобладание относительного содержания ЗА. Такие изменения структуры пула аминокислот могут указывать на дефицит НА, имеющий, скорее всего, алиментарное происхождение, так как на протяжении эксперимента у подопытных животных отмечалось

нарушение пищевого поведения, что, несомненно, связано с интенсивной алкоголизацией.

Кроме описанных изменений, в плазме животных групп 3-5 выявлено уменьшение концентраций аминокислот с разветвленной цепью, что выражается в снижении АРУЦ/ААК. При этом, в ткани печени обнаружен эффект, обратный наблюдаемому в плазме: в группах 3 и 5 происходит повышение значений индекса АРУЦ/ААК. Известно, что при состояниях, сопровождающихся поражением печени, организм на 30-40% может удовлетворять свои энергетические потребности за счет окисления АРУЦ в периферических тканях (главным образом в мышцах). Активация утилизации АРУЦ на фоне их недостаточного поступления в организм приводит к снижению их уровня в плазме крови [258].

На основании вышеизложенного можно сделать несколько заключений:

1. Прерывистая алкоголизация в режиме «4 суток алкоголизация/3 суток отмены этанола» вызывает повышение суммарного уровня свободных аминокислот в ткани печени, наиболее выраженное при 2-кратном повторении цикла и в первые сутки после 4-кратной алкоголизации.
2. При 2-кратном и 4-кратном повторении цикла «4 суток алкоголизация/3 суток отмены этанола» в печени отмечается повышение значений АРУЦ/ААК и ГА/КА. В первые сут после 4-дневной алкоголизации и при 4-кратном повторении цикла «алкоголизация/отмена» наблюдается возрастание индекса ЗА/НА.
3. По мере увеличения количества периодов «алкоголизация/отмена» в плазме крови отмечается прогрессирующее снижение концентраций свободных аминокислот.
4. При 4-кратном повторении цикла «алкоголизация/отмена» в плазме крови наблюдается нормализация индексов ЗА/НА и ГА/КА, повышенных при более коротких сроках прерывистой алкоголизации.
5. Двукратное и четырехкратное повторение периодов «алкоголизация/отмена» сопровождается снижением значения

индекса АРУЦ/ААК в плазме крови.

6. Обогащение аминокислотного фонда печени в условиях прерывистой алкогольной интоксикации с 3-дневным периодом отмены этанола обусловлено поступлением в ткань свободных аминокислот из плазмы крови.

3.3 Нарушения пула свободных аминокислот печени крыс при прерывистой алкоголизации с 7-дневным периодом введения этанола

Показано, что хроническая 28-дневная алкоголизация с последующей отменой этанола в течение 1 суток вызывает достоверное возрастание суммарной концентрации аминокислот в печени. Пул аминокислот печени в данных условиях обогащается, преимущественно за счёт ЗА, о чём свидетельствует повышение значения индекса ЗА/НА. Главным образом, повышались уровни Глу, Глн, Тир, а также таких непротеиногенных аминокислот, как Тау, β-Ала, ЭА (Табл.3.3). На фоне роста уровней ЗА отмечается снижение концентраций отдельных НА: Мет, Лей, Фен. В данных условиях выявлен рост относительного содержания ГА: значение индекса ГА/КА достоверно повышается. Общая картина аминокислотного фонда печени при этом указывает на снижение интенсивности утилизации свободных аминокислот тканью печени, что могло быть обусловлено как ингибированием глюконеогенеза, так и нарушением синтеза белка в условиях алкоголизации. При этом наблюдается снижение уровня мочевины на фоне нормальной концентрации аммиака, что свидетельствует в пользу предположения об уменьшении интенсивности процессов дезаминирования аминокислот.

Таблица 3.3 - Свободные аминокислоты печени крыс (мкМ/г) в условиях прерывистого режима введения этанола с 7-дневным сроком

Показатель		Группа				
	контроль	1	2	3	4	5
I	II	III	IV	V	VI	VII
Цистеиновая кислота	139,39± 12.74	188.9± 23.23	139.58 ±26,93	306.48± 40,81 *Δ	220.9± 23,93*°	207,07± 18,07*▲
Тау	2538±103. 8	3636± 125.9*	1594± 422.5Δ	3301± 857.6	6108± 555.3*Δ° ▲	2547± 288.0Δ●
Фосфоэтанол-амин	1220± 173.6	909.8± 32.78	1354± 240.5	1699± 191.7Δ	1643± 49.60*Δ	708.8± 128.3*°▲ ●
Мочевина	751.6± 76.90	452.7± 24.01*	1024± 266.0	933.7± 118.8Δ	1880± 48.55*Δ° ▲	1150± 165.7 Δ●
Асп	4667± 570.1	5820± 637.6	5158± 171.7	5117± 681.7	6054± 752.0	5052± 527.6
Тре	469.8± 86.89	310.0± 24.43	390.7± 115.7	328.5± 65.07	188.9± 8.465*Δ	396.2± 35.86●
Сер	1338± 182.7	917.1± 130.0	884.3± 164.8	2592± 371.6*Δ°	834.3± 77.52*▲	1214± 163.3▲
Глу	2690± 157.0	3690± 388.9*	3652± 485.9	3852± 295.1*	3462± 316.8	2547± 203.7▲
Глн	6189± 295.4	7212± 236.5*	6182± 642.0	7192± 758.1	7869± 438.7*	7829± 298.7*°
Про	228.1± 16.99	218.3± 30.52	131.5± 16.72*Δ	212.3± 22.46°	186.3± 12.63°	101.2± 18.08*Δ▲ ●
Гли	3646± 274.9	4140± 389.7	3069± 422.4	5553± 377.1*Δ°	3681± 107.3▲	3154± 203.6Δ▲ ●
Ала	3807± 636.3	4883± 646.8	2425± 331.9Δ	2954± 684.3	3701± 250.3°	3341± 134.3 Δ°

Продолжение таблицы 3.3

I	II	III	IV	V	VI	VII
Вал	198.7± 16.75	201.9± 21.74	168.3± 30.29	219.0± 18.72	276.8± 11.57*Δ○	154.9± 10.90▲●
Цис	100.7± 10.49	85.34± 11.89	144.3± 30.70	190.0± 35.76*Δ	207.5± 13.75*Δ	118.7± 22.33●
Мет	205.8± 16.69	141.5± 21.69*	140.7± 36.91	256.6± 28.32Δ○	341.1± 27.26*Δ○	220.8± 31.59●●
Иле	205.0± 28.04	163.6± 10.93	119.9± 16.16*Δ	134.1± 17.49	173.8± 28.00	189.0± 17.69*●
Лей	230.3± 14.37	161.3± 24.00*	141.6± 25.48*	217.6± 34.31	332.8± 27.80*Δ○	157.2± 17.09*●
Тир	136.3± 9.491	184.7± 16.25*	154.5± 18.89	147.1± 25.14	145.7± 8.67	131.6± 21.58
Фен	120.4± 7.167	75.67± 12.85*	131.9± 23.00	119.9± 19.38	144.1± 13.82 Δ	43.74± 5.036*Δ○ ▲●
β-Ала	656.4± 148.9	1271± 65.72*	1697± 380.9*	2014± 311.4*Δ	1232± 154.5*▲	982.5± 16.70Δ
Этанол- амин	467.8± 55.10	608.8± 20.84*	258.2± 37.47*Δ	241.1± 29.64*Δ	313.7± 25.55*Δ	242.2± 26.04*4
Аммиак	5700± 315.8	5908± 205.2	5933± 229.4	7923± 472.7* Δ○	7935± 351.9*Δ○	5719± 321.8▲●
Орн	547.0± 23.81	527.4± 29.67	577.1± 117.4	832.6± 95.23* Δ	578.4± 50.04▲	637,8± 76.53
Лиз	423.7± 85.70	372.6± 17.27	827.0± 231.1	1168± 187.8*Δ	922.7± 139.6*Δ	240.8± 19.34Δ○ ▲●
Гис	1006± 50.29	958.3± 33.14	1116± 49.37Δ	1319± 164.5	2045± 39.22*Δ○ ▲	995.2± 182.5●

Несмотря на то, что накопление свободных аминокислот в печени может свидетельствовать о нарушении механизмов их метаболизма, при этом нами не было выявлено изменений соотношения АРУЦ/ААК, являющегося косвенным признаком дисфункции печени.

Отмена этанола в течение 1 суток после 7-дневной алкоголизации (группа 2) не вызывает сдвигов суммарного содержания аминокислот в печени, и также не влияет на значения соотношений ЗА/НА и ГА/КА. Тем не менее, отмечается уменьшение соотношения АРУЦ/ААК, обусловленное падением концентраций Иле и Лей (Табл. 3.3). Уровни ААК при этом регистрируются в рамках контрольных величин, что исключает предположение о возможных нарушениях функций печени. Снижение содержания АРУЦ возможно при их интенсивном использовании в качестве энергетического ресурса в условиях метаболического дисбаланса. Кроме отмеченных изменений, выявлено уменьшение концентрации Про и повышение уровня β -Ала, который, как известно, является маркером алкогольного абстинентного синдрома (Табл. 3.3).

Отмена этанола в течение 7 сут после 7-дневной алкоголизации значительно меняет картину аминокислотного пула печени, в сравнении с показателями группы 2: происходит резкое повышение суммарного содержания аминокислот. При этом отмечается рост концентраций как ЗА, так и НА, что отражается неизменным значением индекса ЗА/НА. Как и в хронически алкоголизированной группе, выявляется повышение относительного содержания ГА: индекс ГА/КА превышает контрольное значение на 39%. Основной вклад в изменение показателя ГА/КА вносят повышенные уровни таких аминокислот, как Сер, Глу, Глн. Тем не менее, концентрация основной, исключительно кетогенной аминокислоты, Лей, также превышает контрольный уровень, из чего следует, что обогащение аминокислотного пула печени не происходило исключительно вследствие угнетения глюконеогенеза. Кроме отмеченных изменений, выявлены повышенные уровни ЦК, Цис, Орн, Лиз, β -Ала, и сниженное содержание ЭА (Табл. 3.3). На данном этапе эксперимента отмечается высокий уровень аммиака, что, на фоне избыточного накопления Орн, может

указывать на снижение скорости процессов мочевинообразования, хотя концентрация мочевины при этом регистрируется в пределах контрольных величин.

Семидневная алкоголизация, следующая за полным циклом «7 сут алкоголизация/7 сут отмена» приводит к дальнейшему накоплению свободных аминокислот в печени. При этом отмечается некоторое возрастание относительного содержания НА: значение индекса ЗА/НА составляет 87% от контрольного. Среди НА отмечается повышение концентраций Вал, Мет, Лей, Лиз, Гис. Из ЗА выявлено накопление Глн и Цис. Содержание Сер, напротив, снижено. Кроме указанных изменений, наблюдается повышение уровней ЦК, Тау, ФЭА, β -Ала и уменьшение уровня ЭА. На фоне данных нарушений аминокислотного фонда печени отмечается выраженная гипераммониемия, в сочетании с повышенным содержанием мочевины. Накопление аминокислот в печёночной ткани в данных условиях связано, вероятно, как и в 1-й группе, с нарушением процессов их утилизации и ингибированием синтеза белка.

Двукратное повторение цикла «7 сут алкоголизация/7 сут отмена» сопровождается нормализацией суммарного уровня свободных аминокислот в печени, на фоне чего отмечается повышение индекса ЗА/НА. Изменение показателя обусловлено снижением концентраций таких НА, как Лей и Фен, и повышением уровня Глн. Значение соотношения ГА/КА также превышает контрольный уровень. Кроме указанных изменений, выявлен рост уровня ЦК и уменьшение концентраций ФЭА и ЭА (Табл. 3.3). Повышенное значение ГА/КА свидетельствует о снижении значимости глюконеогенеза среди путей метаболизма аминокислот. Это подтверждается также нормальным уровнем аммиака и мочевины.

В сравнении с 42-дневной хронической алкоголизацией прерывистая алкогольная интоксикация не вызывает выраженной гипераминоацидемии в ткани печени. Кроме того, в условиях прерывистой алкоголизации не происходит снижения концентрации мочевины, отмечавшегося при хроническом назначении алкоголя. Тем не менее, значения индексов ЗА/НА и ГА/КА в хронически и прерывисто алкоголизированных группах изменяются сходным образом:

происходит повышение относительного содержания заменимых АК и рост индекса. Также выявлены схожие изменения отдельных показателей групп 1 и 5: повышенный уровень Глн и низкие концентрации Лей и Фен (Табл. 3.3). Отмечаются различия в содержании ЭА: если в условиях хронического введения этанола данный показатель превышает контрольный уровень, то при прерывистой алкоголизации наблюдается обратный эффект. Кроме того, наблюдаются сдвиги в содержании β -Ала: если при хронической алкоголизации его концентрация выше контрольных показателей, то в условиях прерывистой алкогольной интоксикации отмечается нормализация.

На основании значений критерия Фишера, соединениями, вносящими наибольший вклад в общую дисперсию 1-5-й групп, были таурин, мочевины, глутамин, пролин, глицин, аланин, фенилаланин, β -аланин, этаноламин и лизин ($F=12,00; 17,37; 6,78; 10,91; 5,03; 5,45; 5,35; 18,08; 12,8; 25,84$ соответственно). При дополнительном исследовании пула аминокислот с применением пошагового дискриминантного анализа было выявлено, что наибольшим приближением к контрольным величинам характеризуются показатели группы, подвергшейся хронической алкоголизации. В то же время максимальная миграция в сторону, противоположную контрольной группе, наблюдается в показателях 3 и 5 групп, на 7-е сутки после однократно и двукратно перенесённого периода алкоголизации.

3.4 Структура фонда аминокислот плазмы крови крыс в условиях прерывистого введения этанола с 7-дневным режимом отмены этанола

Хроническая 28-дневная алкоголизация с последующей отменой этанола в течение 1 сут вызывает незначительное снижение уровня свободных аминокислот в плазме крови. В наибольшей мере уменьшаются концентрации Тре и Про. Наличие отрицательной корреляционной связи между уровнями свободных аминокислот в печени и плазме позволяет предположить об активном захвате аминокислот плазмы печенью.

Аминокислотный пул плазмы в данных экспериментальных условиях характеризуется сниженными значениями индекса ГА/КА, что может свидетельствовать об интенсификации вовлечения углеродных скелетов аминокислот в процессы глюконеогенеза (Табл. 3.4). Помимо указанных изменений, в плазме наблюдается гипераммониемия.

Отмена этанола в течение 1 сут после 7-дневной алкоголизации не вызывает выраженных сдвигов в плазме животных, отмечается лишь повышение уровня мочевины и Фен при общей тенденции к повышению суммарного уровня свободных аминокислот (Табл. 3.4). При этом не происходит изменений соотношения ЗА/НА. Такое обогащение аминокислотного пула плазмы может быть обусловлено ингибированием синтеза белка в условиях алкоголизации [253].

Семидневная отмена этанола после аналогичной алкоголизации приводит к нарастанию аминокислотного дисбаланса, что выражается в возрастании значения ЗА/НА, при нормальном содержании аминокислот в плазме. Как и у животных, подвергшихся хронической алкоголизации с последующей отменой этанола в течение 1 сут (группа 1), в 3-й группе была обнаружена отрицательная корреляционная связь между суммарным содержанием свободных аминокислот в печени и плазме ($r=-0,86$; $p<0,05$). В плазме отмечается снижение отношения АРУЦ/ААК, обусловленное, в первую очередь, уменьшением концентрации Иле. Кроме того, выявляется резкое повышение уровня ЦК и снижение концентрации Тау, также повышается концентрация ЭА. Повышение содержания аммиака как в плазме, так и в печени животных 3-5 групп свидетельствует об активных процессах катаболизма аминокислот, которые представляют собой наиболее оптимальный энергетический субстрат в условиях абстиненции.

Последующая 7-дневная алкоголизация вызывает повышение суммарного уровня свободных аминокислот в плазме (на 19%), при этом соотношение ЗА/НА сохраняет несколько повышенное значение.

Табл. 3.4 Свободные аминокислоты плазмы крови крыс (мкМ/л) в условиях прерывистого режима введения этанола с 7-дневным сроком отмены

Показатель	Группа					
	контроль	1	2	3	4	5
I	II	III	IV	V	VI	VII
Цистеиновая кислота	15.42± 1..35	34.97± 7.55 *	26.83± 5.10	57.12± 10.98 *°	99.00± 18.15 * Δ°	58.69± 4.27 * Δ°
Тау	439.8± 55.44	360.9± 71.16	413.1± 69.06	282.3± 21.78 *	250.2± 43.35 *	228.1± 51.48*
Фосфоэтанол-амин	96.98± 19.07	94.68± 19.15	92.08± 9.846	128.7± 11.73 °	120.5± 20.60	96.94± 17.04
Мочевина	552.4± 23.91	693.9± 64.74	852.7± 109.7*	695.3± 63.81	857.8± 87.45 *	864.2± 107.9*
Асп	32.14± 3.649	38.86± 6.430	28.24± 5.553	27.20± 6.592	19.87± 1.800*Δ	23.09± 2.408 Δ
Тре	311.0± 19.86	223.2± 22.63 *	347.6± 36.56 Δ	271.5± 26.47	373.3± 75.76	324.7± 49.63
Сер	434.1± 25.62	356.2± 30.14	464.3± 24.71 Δ	456.0± 24.02 Δ	635.6± 40..57 * Δ○▲	563.5± 37.29 *Δ▲
Асп	46.69± 2.086	49.03± 4.178	56.28± 4.066	43.95± 3.477°	64.17± 6.914 *▲	50.68± 6.398
Глу	244.5± 20.31	223.5± 15.90	268.3± 17.64	281.1± 15.34 Δ	316.5± 14.54 *Δ	292.7± 15.10 Δ
Глн	1278± 218.7	1117± 164.5	1504± 222.2	1298± 176.7	1517± 75.96	1458± 63.21
Про	294.6± 20.46	222.4± 10.46*	297.9± 23.85 Δ	319.4± 64.04	206.7± 36.43	272.0± 26.57
Гли	398.5± 31.93	376.4± 23.92	482.7± 21.12 Δ	486.7± 33.99 Δ	671.3 ± 49.39 *Δ○▲	592.4± 30.34 ▲○Δ

Продолжение таблицы 3.4

I	II	III	IV	V	VI	VII
Ала	968.7± 86.87	916.8± 125.1	1141± 27.02	983.4± 75.42	1097± 75.42	1127± 103.2
Стр	92.76± 10.63	80.38± 6.849	91.40± 3.329	88.33± 14.53	133.4± 25.38	90.54± 11.48
Вал	280.8± 25.83	283.8± 18.20	321.4± 15.77	249.3± 20.86 °	281.9± 16.43	271.7± 7.063 °
Цис	63.13± 5.913	74.10± 5.807	72.47± 5.132	59.96± 7.234	71.73± 5.435	78.08± 7.233
Мет	74.04± 5.693	54.79± 6.765	60.24± 2.680	56.73± 5.376	53.43± 6.916*	61.37± 5.094
Иле	139.5± 7.802	147.5± 9.201	126.8± 7.645	110.2± 8.526*	160.5± 9.541 Δ○▲	142.9± 15.47
Лей	274.8± 21.53	320.7± 23.27	328.5± 21.66	269.8± 24.73	350.2± 33.31	289.0± 18.48
Тир	131.5± 12.55	158.0± 31.63	158.9± 7.741	157.3± 7.793	147.7± 15.67	190.0± 14.23 *
Фен	111.2± 8.211	109.8± 8.873	139.4± 7.614 *Δ	129.6± 8.998	129.3± 6.639	125.5± 10.46
Этанол- амин	45.26± 14.75	63.20± 5.165	66.21± 6.485	98.19± 19.99	63.63± 9.202	87.50± 7.585 *Δ
Аммиак	1273± 26.87	1510± 106.7	1412± 64.21	1664± 163.6 *	1663± 154.6*	2258± 247.4 *Δ○
Орн	159.8± 13.37	157.1± 8.495	203.5± 26.24	149.5± 15.97	157.8± 9.345	131.7± 25.68
Лиз	263.5± 45.79	367.3± 85.79	303.4± 39.45	340.5± 35.55	713.8± 165.1*°	383.2± 67.84

Наиболее выраженному росту подвержены концентрации Сер, Глу, Глн, Гли, Лиз, а уровни Асп, Мет, Тау, напротив, снижались (Табл. 3.4). Также повышается концентрация непротеиногенной ЦК. Общая картина изменений аминокислотных фондов печени и плазмы указывает на возможное ингибирование синтеза белка в условиях алкоголизации.

Через 7 суток отмены этанола после аналогичных условий ситуация кардинально изменилась. Повышенный суммарный уровень аминокислот, наблюдавшийся ранее у животных 4 группы в плазме, возвращается к нормальным значениям, однако сохраняется определённый дисбаланс в содержании отдельных аминокислот. Рост уровня мочевины на фоне повышенной концентрации аммиака в плазме может свидетельствовать об активном использовании углеродных скелетов аминокислот в энергетических целях и активацией цикла мочевинообразования в целях обезвреживания аммиака. Как в печени, так и в плазме сохраняется тенденция к повышенным значениям индекса ЗА/НА. Как и у животных 3 группы, находящихся в состоянии 7-дневной абстиненции, но после однократной 7-дневной алкоголизации, в группе 5 наблюдаются повышенные значения отношения гликогенные/кетогенные аминокислоты. Тем не менее, в плазме животных 5 и 3 групп и наблюдается снижение индекса Фишера, что может свидетельствовать о нарушении функции печени [252]. В отличие от животных из 1 группы, перенесших алкоголизацию такой же длительности (28 сут), но в хроническом режиме, с конечной отменой этанола в течение 1 сут, в плазме животных 5 группы не было выявлено колебаний суммарного уровня аминокислот. Кроме того, в плазме животных 1 группы не было отмечено изменений значений АРУЦ/ААК, в то время как в группе 5 значения индекса были ниже контрольного уровня. На основании значений критерия Фишера, соединениями, вносящими наибольший вклад в общую дисперсию показателей групп 1-5, были цистеат, серии, глутамат, глицин, изолейцин, этаноламин, аммиак и лизин ($F=9,71; 10,2; 3,64; 11,70; 3,00; 2,93; 5,48; 3,56$ соответственно).

При дополнительном исследовании пула аминокислот, с применением пошагового дискриминантного анализа было

выявлено, что наибольшим дисбалансом показателей в плазме крови характеризуются группы 3-5. Возможным объяснением подобной ситуации может быть тот факт, что алкогольный абстинентный синдром сопровождается усилением стресс-реакции, вызываемой этанолом [167,248], и тем самым приводит к дальнейшему дисбалансу аминокислотного пула в печени и плазме крови. Это указывает на нарушение адаптационных механизмов в условиях прерывистой алкогольной интоксикации с потенцированием эффектов в периоды алкогольной абстиненции.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить о нарастании аминокислотного дисбаланса в плазме и печени в отдалённые сроки отмены этанола после однократно перенесённого цикла алкоголизации/отмена. Двукратное повторение цикла вызывало наибольшие сдвиги концентраций отдельных аминокислот в печени и плазме и накопление аминокислот в печени в первые сутки отмены этанола. В отдалённые сроки абстиненции происходит некоторое нивелирование аминокислотного дисбаланса в печени и плазме, однако сохраняются остаточные нарушения, выражающиеся в уменьшении значений индекса Фишера в плазме и в возрастании соотношения ГА/КА в печени.

Выявленные отклонения фонда свободных аминокислот в печени и плазме крови в различные сроки после прекращения алкоголизации могут быть полезны при разработке комплексных схем метаболической коррекции абстинентных состояний в наркологической практике.

На основании вышеизложенного можно сделать несколько выводов:

1. Однократное проведение цикла «7 сут алкоголизация/7 сут отмена» вызывает нарастание дисбаланса аминокислотного фонда плазмы и печени, в сравнении с 1-дневной отменой этанола после 28- и 7-суточной алкоголизации.
2. Двукратное повторение цикла «алкоголизация/отмена» вызывает наибольшие сдвиги концентраций отдельных аминокислот в печени и плазме.

3. Двукратное проведение цикла «алкоголизация/отмена» приводит к накоплению аминокислот в печени в первые сутки отмены этанола.
4. В отдаленные сроки абстиненции происходит некоторое нивелирование аминокислотного дисбаланса в печени и плазме, однако сохраняется уменьшение значений индекса Фишера в плазме и в возрастание соотношения гликогенные-кетогенные аминокислоты в печени.
5. Отмена этанола в течение 7 сут после многократного повторения циклов «алкоголизация/отмена» приводит к нормализации показателей суммарного уровня аминокислот в печени и плазме, однако вызывает нарастание дисбаланса индексов АРУЦ/ААК, ГА/КА и ЗА/НА.

ГЛАВА 4

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Этанол является одновременно источником энергии и сильным фармакологическим агентом. Его избыточное поступление в организм блокирует или нарушает метаболизм, изменяя всасывание и транспорт многих незаменимых нутриентов и воздействуя на активность отдельных ферментов. В случае систематического потребления алкоголя функциональные нарушения на клеточном уровне сопровождаются патоморфологическими изменениями со стороны внутренних органов [259, 260].

Злоупотребление алкоголем приводит к токсическому поражению практически всех органов и систем организма, а у беременных также к нарушению репродуктивной функции и росту перинатальной патологии. Поскольку основным органом метаболизирующим алкоголь является печень, хроническое потребление алкоголя может, в первую очередь, вызывать целый спектр патоморфологических нарушений в этом органе, от простого стеатоза (жировая печень) до стеатогепатита, цирроза и способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Хотя стеатоз является обратимым состоянием, у пациентов, продолжающих потреблять алкоголь, в последующем на его основе формируются фиброз и цирроз, особенно в случае тяжелого стеатоза [261, 262]. Факторами риска развития тяжелого поражения печени у хронически потребляющих алкоголь является полиморфизм генов, кодирующих алкоголь-метаболизирующие ферменты, генетический гемахроматоз, женский пол, инфицирование вирусом гепатита С, ожирение, дополнительная нагрузка гепатотоксинами (например, ацетаминофеном), курение и ряд других. Поскольку прекращение приема алкоголя или его значительное уменьшение улучшает гистологическую картину и жизнеспособность пациентов на любой стадии алкогольной болезни [263], абстиненция является основной предпосылкой лечения больных алкоголизмом [264, 265]. Адекватное лечение последствий хронического алкоголизма, алкогольного абстинентного или пост-алкогольного синдрома во многом предопределяет дальнейшее

прогрессирование патофизиологических и патоморфологических процессов, так как именно коорекция дисметаболизма позволяет предупредить рецидивы заболевания и резко снизить его последствия.

У больных алкоголизмом после прекращения приема этанола различают, по крайней мере, три относительно независимых группы патохимических нарушений. Изменение функционирования кальциевых каналов в структурах головного мозга приводит к тремору, судорожной готовности, судорогам. Возникают алкогольные галлюцинации, во многом обусловленные изменением концентраций нейротрансмиттерных аминокислот и биогенных аминов в клетках глии и нейронах. Третья группа включает в себя широкий спектр метаболических нарушений в печени и периферических органах, вследствие накопления продуктов метаболизма этанола и окислительного стресса. Поскольку инициация и последующая реализация этих нарушений имеют метаболическую основу, это предполагает широкое использование в лечении таких пациентов метаболических корректоров, включающих биологически активные соединения, аминокислотные препараты, витамины и микроэлементы, в частности, цинк и магний [266-269].

Одним из наиболее перспективных направлений в области разработок новых лекарственных средств, относящихся к препаратам метаболической терапии, является создание их на основе субстанций природного происхождения, для которых характерно практически полное отсутствие побочных эффектов, наличие высокого терапевтического индекса, возможность длительного приёма, эффективная коррекция метаболического дисбаланса и дисгомеостаза, а также модуляция действия других лекарственных соединений или предупреждение проявления их побочных эффектов [253, 269].

Метаболическая терапия подразумевает направленное воздействие на обмен веществ в клетках естественных медиаторов нервной и гуморальной регуляции, отдельных субстратов, обладающими сигнальной функцией, а также введение аналогов субстратов-нутриентов. Клиническая фармакология доказала, что именно за этими препаратами будущее лекарственной терапии не только хронического алкоголизма, но и «болезней цивилизации» — болезней

Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона и депрессии. Метаболический компонент, определяя общую направленность восстановления нарушенных биохимических процессов и сопряженных с ними изменений функций органов и систем, составляет все более важную часть в современных схемах комплексного лечения больных.

Метаболитные препараты – многочисленная группа разнообразных лекарственных средств, действие которых основано на нормализации метаболических процессов, нарушенных при патологических состояниях. Они могут быть средством заместительной, регулирующей и модулирующей терапии, применяться с профилактической и лечебной целью. Среди них преобладают средства направленного действия (гепато-, нейро-, кардио-, иммунопротекторы), хотя их свойства как биологических регуляторов позволяют им влиять на более широкий спектр гомеостатических механизмов, обеспечивая метаболическую адаптацию и восстановление нарушенных функций.

Наиболее перспективные подходы к изысканию эффективных средств метаболитной (метаболической) терапии относятся к области естественных адаптационных процессов и их взаимоотношений со специализированными системами регуляции. Доказано положительное действие метаболитных препаратов при критических состояниях: АТФ-лонга, кардиотрила при различных видах гипоксии, производных глутаминовой кислоты при алкогольной интоксикации, иммобилизации и гемической гипоксии, производных янтарной кислоты при физической нагрузке, гипо- и гипертермии и т.д.

Современная классификация препаратов метаболического типа действия, основанная на их биохимических свойствах, отражает важность метаболических мишеней для реакций адаптации и реабилитации. Помимо отдельных препаратов, представленных в таблице, широким метаболическим эффектом обладают витаминные, гормональные и ферментные препараты, считающиеся классическими адаптогенами. В таблице 4.1 представлена одна из классификаций метаболитных препаратов.

Таблица 4.1 - Классификация метаболитных препаратов

Вид метаболизма	Группа средств и биохимическое звено их воздействия	Препараты
Энергетический	Макроэррги и их компоненты	АТФ, АТФ-лонг, аденозин, рибоксин, креатинфосфат и другие
	Субстраты ЦТК	Янтарная кислота и ее производные, мексидол, мексикор
	Компоненты дыхательной цепи	Никотинамид, цитохром С, коэнзим Q (убихинон) и другие
Углеводный	Метаболиты гликолиза и ПФП	Глицеральдегид-3 фосфат, глюкозамин и другие
Липидный	Субстраты метаболизма липидов	Эссенциале, липин
	Модуляторы липидного обмена	Триметазидин, милдронат, карнитин и другие
	Антиоксиданты	Тиотриазолин, кверцитин и другие.
	Мембраностабилизаторы	Полиненасыщенные жирные кислоты
Белковый	Пуриновые и пиримидиновые азотистые основания	Метилурацил, калия оротат, натрия нуклеинат и другие
	Аминокислоты и дипептиды	Таурин, кртал, глицин, метионин, аргинин и другие
	Биогенные амины и их производные и их производные	Аминалон, пикамилон, пирацетам, пантогам и другие

В настоящее время получены физико-химические, биохимические и фармакологические доказательства наличия в структуре метаболитных препаратов электрофильных и нуклеофильных групп, позволяющие им взаимодействовать с широким кругом белковых молекул путем связывания с аминокислотными остатками, локализованными в непосредственной близости к активному центру, либо с сайтами, предопределяющими формирование конформации молекулярных структур, а также с липидными компонентами плазматических мембран, обеспечивая модуляцию ионных каналов.

В основе подавляющего числа патологических процессов лежат универсальные механизмы, способствующие гибели клетки. Одним из таких механизмов является активация образования свободных радикалов. Связь антиоксидантного действия метаболитных препаратов с модуляцией метаболизма хорошо известна, хотя в каждом отдельном случае механизмы могут принципиально отличаться.

Алкогольное поражение печени является наиболее типичным последствием хронической алкогольной интоксикации, проявляющимся чаще всего в форме алкогольного гепатозогепатита. Очевидно, что одним из основных требований, предъявляемым к препаратам, используемым для метаболической терапии, должно быть наличие гепатопротекторного компонента. Гепатопротекторы должны обладать хотя бы одним из нижеперечисленных свойств:

- проявлять антиоксидантные свойства;
- оказывать мембраностабилизирующее действие;
- стимулировать процессы детоксикации;
- препятствовать накоплению липидов в печени;
- способствовать сохранению метаболического гомеостаза.

Из всех препаратов, используемых для лечения пациентов с тяжелым алкогольным стеатозогепатитом и которых можно отнести к препаратам метаболитной терапии, чаще всего применяют кортикостероиды. При сравнении эффекта кортикостероидов с действием антиоксидантного коктейля (β -каротин, витамины С и Е, селен, метионин, аллопуринол, десфероксамин и N-ацетилцистеин) было показано, что терапия ими обладает большей эффективностью [274].

Пентоксифиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы и обычно используется для лечения периферических сосудистых нарушений. Он обладает широким спектром иммуномодуляторных свойств, включая down-регуляцию синтеза фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Пентоксифиллин подавляет экспрессию гена ФНО- α , предупреждая его синтез. При введении животным пентоксифиллин препятствует увеличению ФНО- α в ответ на эндотоксин. В результате уменьшается степень развития воспалительной реакции в миокарде и печени [275, 276]. Кроме того, пентоксифиллин обладает и ФНО- α -независимыми иммуномодуляторными эффектами: повышает поток и миграцию периферических мононуклеаров крови через стенки капилляров, уменьшает толщину сосудистой стенки и увеличивает внутриклеточные концентрации циклических нуклеотидов, также ингибирует пролиферацию периферических мононуклеаров крови и препятствует их адгезии, снижает секрецию интерлейкина-12 (ИЛ-12), интерферона- γ (ИНФ- γ) и гранулоцитарного ростового фактора. Пентоксифиллин ингибирует апоптоз в культуре периферических мононуклеаров крови, что может быть обусловлено уменьшением циркулирующего уровня FasL. Помимо этого, пентоксифиллин снижает цитотоксичность НК-клеток (натуральных киллеров), а в лимфоцитах уменьшает поверхностную экспрессию рецептора к ИЛ-2.

К заключению о том, что ФНО- α играет одну из ведущих ролей в патогенезе алкогольного поражения печени пришли после исследований с антителами к ФНО — инфликсимабом (ремикеид) у пациентов с алкогольным стеатозогепатитом. Эти химерные моноклональные антитела человека и мыши связываются с ФНО- α , блокируя их биологическое действие. Первое рандомизированное исследование было проведено на 20 пациентах с подтвержденным биопсией тяжелым алкогольным стеатозогепатитом, получавшим преднизолон 40 мг/день в течение 28 дней плюс или инфликсимаб 5 мг/кг (однократная доза) или плацебо [277]. На 28 сутки существенное улучшение было получено только в группе, получавшей преднизолон + инфликсимаб. Гистологическая картина в печени улучшалась в среднем через 8-12 дней. В другом исследовании 12 пациентов с

подтвержденным алкогольным стеатозогепатитом получали только инфликсимаб (однократно 5 мг/кг). При этом было выявлено значительное снижение уровня билирубина, количества нейтрофилов, концентрации С-реактивного белка, липидов в печени, а также уменьшение воспалительной инфильтрации печени нейтрофилами [278]. После назначения инфликсимаба в печени через 24 ч снижалось венозное давление.

Описаны попытки использования пропилтиоурацила для лечения пациентов с алкогольным циррозом печени. Однако, он не получил широкого распространения из-за отсутствия выраженных положительных эффектов [279].

Липидные препараты широко используются в клинической практике как стабилизаторы мембран и антиоксиданты: урсодезоксихолевая кислота, полиненасыщенный фосфатидилхолин, простагландины. Простагландины относятся к эйкозаноидам, синтезирующимся в организме из арахидоновой кислоты и обладают высокой биологической активностью. Влияние алкогольной интоксикации на метаболизм простагландинов и их антиалкогольные свойства интенсивно изучались профессором В.У.Буко в лаборатории Института биохимии НАН Беларуси. Показано, что при хронической алкогольной интоксикации в организме формируется недостаточность полиненасыщенных жирных кислот. Постулировано, что активация микросомальной этанол-окисляющей системы и одновременное торможение фосфолипаз являются основными причинами снижения синтеза простагландинов. Антиоксидантная активность простагландина Е (ПГЕ), вероятно, является основной причиной благоприятного эффекта этого соединения при алкогольном стеатозе печени. В целом, ПГЕ считается достаточно эффективным гепатопротектором, обладающими антиоксидантной активностью и мембраностабилизирующими свойствами [280].

Полиненасыщенный фосфатидилхолин из бобов сои входит в состав известных гепатопротекторов «Эссенциале» и «Липостабил». Его введение обогащает мембраны гепатоцитов полиненасыщенными жирными кислотами, что увеличивает вязкость мембранных липидов. Основными механизмами действия этого фосфолипида считается стабилизация мембран и связывание свободных радикалов [280].

Урсодезоксихолевая кислота (3 α ,7 α -диокси-5 β -холановая кислота) один из наиболее часто назначаемых клиницистами-гепатологами лекарственных препаратов при холестазе различной этиологии. Показано ее гепатопротекторное действие и при алкогольном гепатозогепатите. Назначение урсодезоксихолевой кислоты снижает количество и объем липидных включений в гепатоцитах, препятствует воспалительной инфильтрации и возникновению очагов некроза, нормализует биохимические маркеры поражения печени и тормозит развитие реакций ПОЛ [280].

Колхицин является противовоспалительным соединением, которое пытались использовать для лечения цирроза, вследствие его антифибротического эффекта. Однако, метаанализ не доказал его эффективности при циррозе [281, 282].

Среди природных антиоксидантов активно предлагается использовать силимарин, – флавоноид растительного происхождения, обладающий выраженной способностью связывать свободные радикалы, а также оказывать иммуномодуляторный эффект. При экспериментальной хронической алкогольной интоксикации силимарин проявлял выраженное гепатопотекторное действие, подтвержденное морфологическими и биохимическими исследованиями. У пациентов улучшались функциональные печеночные пробы [24]. Однако, эффективность его при циррозе достаточно низкая [283, 284].

Для коррекции метаболических нарушений у больных алкоголизмом и лечения алкогольного абстинентного синдрома применяются пантотенат кальция и пантенол. Использование предшественников коэнзима А (КоASH) при алкогольной интоксикации предполагает интенсификацию биосинтеза кофермента с последующей оптимизацией утилизации накапливающегося ацетата. Одновременно нормализуется аминокислотный баланс в тканях, прежде всего в печени, что препятствует накоплению кетоновых тел и стеатозу. Независимо от используемого производного пантотеновой кислоты нормализуется метаболизм незаменимых аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина и лизина. Одним из предполагаемых механизмов является изменение под влиянием

производных пантотената структуры внутрипеченочного фонда КоASH [285].

Регуляция соотношений НАД⁺/НАДН, НАДФ⁺/НАДФН, АТФ/АДФ и ацетил-КоА/КоASH имеет важное значение для жизнеобеспечения клетки. Состояние восстановленности пар НАД⁺ (НАДФ⁺) и отношение АТФ/АДФ тесно связано с соотношениями концентраций ацетил-КоА/КоASH, сукцинил-КоА/КоASH, длинноцепочечных ацил КоА/КоASH и ацетил-КоА/сукцинил-КоА. Регуляторные возможности этих соотношений реализуются на уровне ключевых ферментативных систем, катализирующих трансмембранный перенос самых различных метаболитов, участвующих в углеводном, липидном и аминокислотном обменах. В связи с этим особое значение и физиологический смысл приобретает не только поддержание адекватного содержания коэнзима А в клетках организма, но и сохранение необходимого уровня его свободной формы (КоASH). При хронической алкогольной интоксикации происходит секвестрация внутриклеточного фонда кофермента, приводящая к резкому снижению концентрации КоASH, что негативно влияет на метаболизм в целом [252].

КоASH распределен в клетке между цитозолем и митохондриями (до 95% КоASH содержится в митохондриях сердечной мышцы). Существование транспортных систем, обеспечивающих транслокацию КоASH в клетке необходимо по нескольким причинам: 1) синтез КоASH протекает, главным образом, в цитозоле; 2) первая стадия синтеза КоASH, т.е. фосфорилирование пантотеновой кислоты, ингибируется КоASH; 3) деградация КоASH происходит за пределами митохондрий – соответствующие фосфатазы идентифицированы в лизосомах и на плазматических мембранах. Перенос КоASH в митохондрии повышается в присутствии окислительных субстратов, которые способствуют поддержанию электрохимического градиента. Инсулин и глюкагон оказывают различные эффекты на компартментализацию ацил-КоА в клетке. Так, инсулин уменьшает окисление жирных кислот и кетогенез и, напротив, активирует процессы синтеза и этерификации жирных кислот путем увеличения концентрации ацетил-КоА в цитозоле. Глюкагон является фактором, снижающим синтез жирных кислот, повышая их окисление и кетогенез. Уменьшая

концентрацию малонил-КоА, глюкагон тормозит синтез жирных кислот и снижает активность ацетил-КоА карбоксилазы. Одновременно он способствует накоплению ацетил-КоА в митохондриальном матриксе. Аналогичная ситуация имеет место при голодании, сахарном диабете и чрезмерном потреблении этанола. Поскольку поступление этанола приводит к снижению редокс-потенциала гепатоцитов, которое помимо прямого повреждения митохондрий, нарушает бета-окисление и тормозит ЦТК (место утилизации ацетата), то повышается количество недоокисленных жирных кислот. Этот ацильный «пресс» на систему КоА повышает соотношения ацилкарнитин/карнитин и ацетилкарнитин/карнитин. Повышенные концентрации ацетил-КоА и цитрата тормозят активности пируватдегидрогеназы и фосфофруктокиназы, соответственно. Таким образом, модуляция фонда коэнзима А введением предшественников его синтеза, позволяет ускорить удаление из митохондрий короткоцепочечных ацильных групп, накопление которых связано и усилением катаболизма образующихся в результате гидролиза мышечных белков, разветвленных аминокислот [252, 286, 290].

Увеличение биосинтеза коэнзима А является важным компенсаторным механизмом, нормализующим метаболизм в условиях избыточного накопления ацил-КоА. Курсовое введение производных пантотената не только способно увеличить фонд общего коэнзима А, но и снижает соотношение КоASH/общий коэнзим А, что указывает на повышение метаболической загруженности внутриклеточного пула кофермента. Изменяется активность КоА-зависимых ферментов – цитратсинтазы, пируватдегидрогеназы и оксоглутаратдегидрогеназы, ферментов кетогенеза. Введение производных витамина стимулирует стероидогенез в коре надпочечников, повышая уровень кортикостероидов в крови [287].

При назначении пантенола нельзя исключить и роль собственно гидроксильной группы, наличие которой оказывает влияние на фосфолипиды плазматических мембран. Пантенол метаболизируется алкогольдегидрогеназой, что модулирует обмен собственно этанола. В клинике НИИ наркологии Российской Федерации пантенол использовали для купирования алкогольного абстинентного синдрома, назначая его

внутримышечно по 2-4 мл 25% раствора 1-2 раза в сутки в течение 10-15 дней. Наиболее позитивное действие препарат оказывал на соматовегетативный компонент алкогольного абстинентного синдрома. Благодаря использованию пантенола удалось минимизировать использование транквилизаторов (диазепама), назначаемых для снятия психомоторного возбуждения [285].

Таким образом, механизм корригирующего действия производных пантотената в условиях курсового их назначения в терапевтических дозах при хронической алкогольной интоксикации и токсическом поражении печени, по-видимому, заключается в следующем:

- Нормализации витаминного статуса и, как следствие, активации синтеза коферментных форм;
- модифицирующем влиянии производных витамина на структуру внутриклеточного фонда кофермента и создание условий, препятствующих гиперлипогенезу;
- стимуляции стероидогенеза в надпочечниках и стресс-лимитирующем действии при прекращении приема алкоголя;
- в общем улучшении метаболического фона, включая действие производных пантотената на липидные компоненты клеточных мембран, благоприятствующие метаболизму аминокислот;
- нормализации нейромедиаторного обмена в отделах ЦНС, который нарушается в период прекращения приема этанола.

При алкогольном поражении печени, как и при поражении этого органа другой этиологии, нарушается метаболизм метионина, что послужило основанием для использования этой аминокислоты при патологии печени. Однако, чрезмерное потребление метионина повышает концентрацию гомоцистеина в плазме. Если потребление метионина составляет более 6 г/сутки, уровень гомоцистеина повышается, несмотря на адекватное потребление витаминов группы В.

На добровольцах показано, что увеличивающиеся количества метионина (25, 50, и 75 мг/кг массы, соответственно) пропорционально повышают концентрацию гомоцистеина, которое достигает наивысшего уровня в 13,4 мкмоль/л. Повышение клеточного содержания гомоцистеина усиливает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, а повышенная

концентрация гомоцистеина в плазме ассоциируется с активацией иммунной системы. Следовательно, нутритивные и метаболические факторы, которые повышают тканевые концентрации этого метаболита серосодержащих аминокислот, могут влиять на активность воспалительного процесса в печени.

Более эффективным и безопасным является использование S-аденозилметионина (SAM), который действует как антиоксидант и как соединение, поддерживающее уровень глутатиона и являющееся донором метильных групп [288]. Алкоголь оказывает выраженное воздействие на метилирование, что проявляется снижением уровня SAM и увеличением уровней S-аденозилгомоцистеина.

Хроническое потребление алкоголя влияет на потребление, абсорбцию и последующий метаболизм витаминов группы В, участвующих в печеночных реакциях транسمетилирования, фолата и пиридоксаль-фосфата, нарушая синтез и перенос метильных групп. Этанол уменьшает активность метионинсинтазы, которая реметилюет гомоцистеин в метионин с метилтетрагидрофолатом в качестве метильного донора. Хроническое потребление алкоголя снижает уровень глутатиона, который синтезируется из гомоцистеина по пути транссульфирования в печени, следовательно, повышает чувствительность печени к повреждению алкоголем продуктами ПОЛ. Алкоголь может ингибировать активность ДНК-метилазы, которая переносит метильные группы в ДНК крыс.

SAM является весьма эффективным донором метильных групп, необходимых для метилирования нуклеиновых кислот и белков, синтеза полиаминов и регуляции экспрессии гена. Полиамины особенно необходимы для пролиферации и дифференциации лимфоцитов. Кроме того, метионин необходим для синтеза холина и, следовательно, контролирует синтез фосфатидилхолина и ацетилхолина, которые необходимы для метаболизма не только гепатоцитов, но и клеток нервной ткани. После того как была доказана возможность утилизации экзогенного SAM гепатоцитами, его начали активно применять в клинической практике для метаболической коррекции при внутрипеченочном холестазе, жировом гепатозогепатите и других нарушениях функции печени. В двойном слепом/плацебо-контролируемом исследовании смертность или необходимость

трансплантации печени были зафиксированы у 30% пациентов, тогда как у больных алкоголизмом, получавших SAM, эта величина составляла 16% [282, 291].

Фосфатидилхолин является обязательным компонентом клеточных мембран и весьма чувствителен к липопероксидации. Его дополнительное введение в организм уменьшает развитие алкогольного цирроза печени у бабуинов [292].

В связи с существующей теорией «ложных нейромедиаторов», описывающей патогенез поражения клеток мозга при развивающейся печеночной энцефалопатии, была постулирована целесообразность использования аминокислотных композиций, содержащих повышенные концентрации аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) [293-295, 298].

Известно, что развивающийся дисбаланс аминокислот является достаточно повторяющейся адаптивной реакцией в ответ на острое или хроническое потребление алкоголя. Постоянный характер он приобретает при появлении патоморфологических изменений в периферических тканях, в первую очередь, в печени и скелетных мышцах. Преобладание катаболической составляющей в обмене веществ, способствует мобилизации свободных аминокислот из скелетных мышц в печень, для пролонгированного синтеза белков острой фазы и провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы. При этом, изменение окислительно-восстановительного потенциала, соотношения $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$, активности ферментов цикла лимонной кислоты и состояния электроно-транспортной цепи приводят к перераспределению энергетических субстратов, изменяя соотношение между аминокислотами, используемыми для пластических и энергетических целей.

Формирующийся аминокислотный дисбаланс, как в плазме крови, так и в отдельных тканях, характеризуется самыми разнообразными признаками. Так, соотношение АРУЦ/тирозин выше у пациентов с компенсированным и декомпенсированным алкогольным циррозом печени, вследствие нарушения процессов гидроксилирования фенилаланина и снижения уровня тирозина. Уменьшение концентрации тирозина и, как следствие, увеличение соотношения фенилаланин/тирозин наблюдали после однократного введения этанола здоровым добровольцам.

Поскольку инсулин ускоряет внутрипеченочный метаболизм ароматических аминокислот, приводя к снижению уровня тирозина, то, вероятно, повышение соотношения инсулин/глюкагон может вносить вклад в снижение количества тирозина у больных с алкогольным циррозом [296, 297].

Развивающийся при хроническом потреблении алкоголя метаболический дисбаланс, основной характеристикой которого является спектр свободных аминокислот в плазме крови, чрезвычайно сложен для интерпретации. Очевидно главное, он отражает совокупность как системного воспаления, так и развивающейся энергетической недостаточности тканей. Анализ отдельных компонентов аминокислотного дисбаланса, позволяет выделить его отдельные характеристики и оценить эффективность проводимой метаболической коррекции. Доказано, что экзогенное введение отдельных аминокислот или их композиций способно эффективно корректировать дисбаланс аминокислотного пула плазмы крови и тканей при хронической алкогольной интоксикации и синдроме отмены этанола [271, 285, 299]. В основе стратегии их использования лежит достижение нескольких основных целей:

- Обеспечение клеток головного мозга и периферических тканей субстратами;
- коррекция нарушений путем модуляции метаболизма введением биологически активных соединений;
- воздействие на транспортные потоки через плазматическую мембрану клеток и композицию фосфолипидного окружения рецепторов и транспортеров;
- влияние на соотношение тормозных и возбуждающих нейроактивных соединений в структурах мозга, включая систему биогенных аминов.

Как правило, основное внимание при разработке средств метаболической терапии уделяется относительно немногочисленной группе соединений – аминокислотам с разветвленной углеродной цепью (валин, изолейцин, лейцин), а также глицину, таурину и триптофану. В дополнение к этой группе соединений часто используют катионы магния и цинка, отдельные витамины (тиамин, никотиновая кислота, производные пантотеновой кислоты) [264, 267, 268, 300].

Известно, что влияние этанола и его основного токсикогенного метаболита ацетальдегида не ограничивается непосредственным влиянием на конформацию белковых молекул и структуру плазматических мембран, но и стимулирует развитие клеточного оксидативного стресса и влияет на экспрессию и синтез ряда провоспалительных цитокинов. Все это формирует основу для развития катаболической направленности метаболизма в организме, которая приобретает характеристики дисметаболизма в результате патологического изменения активности ряда ферментов, участвующих в обмене углеводов, липидов и аминокислот. Поскольку этанол и ацетальдегид, вероятно, наиболее активно воздействуют на реакции аминокислотного обмена, то, учитывая многочисленность аминокислот и их производных в клетке и многообразие метаболических взаимосвязей, дисаминоацидемия и нарушения процессов формирования аминокислотного фонда в отдельных тканях имеют определяющее значение в развитии патобиохимических изменений. Помимо соматических последствий злоупотребления алкоголем, формируется ряд нервно-психических нарушений, во многом обусловленных модуляцией биосинтеза биогенных аминов и структуры синаптических мембран, а также имеющим место оксидативным стрессом [253, 285].

Выделяют несколько основных причин, ведущих к дисаминоацидемии при хронической алкогольной интоксикации:

- Нарушение белоксинтезирующих процессов в печени и ряде других органов;
- уменьшение потребления циркулирующих аминокислот печенью и другими тканями;
- повышенный протеолиз во внепеченочных тканях;
- снижение утилизации аминокислот плазмы в реакциях белкового синтеза и/или их окисления тканями;
- снижение (или увеличение) экскреции с мочой или фекалиями некоторых аминокислот;
- совместное действие двух или более факторов.

Основными потребителями аминокислот для синтеза белка в организме являются печень и мышечная ткань. Алкогольный гепатит и цирроз приводят к нарушению белоксинтезирующей функции печени, а в мышечных тканях (скелетные мышцы и

миокард) преобладают процессы протеолиза. Нарушение углеводного обмена и уменьшение утилизации глюкозы приводят к компенсации энергозатрат за счет окисления аминокислот, в том числе незаменимых. Это также вносит вклад в формирование аминокислотного дисбаланса, который отражается и в модуляции обеспечения субстратами реакций синтеза биогенных аминов. Кроме того, ряд аминокислот обладает нейротрансмиттерной функцией, что в условиях модификации мембранных структур нейронов и клеток нейроглии может способствовать развитию эксайтотоксичности даже при физиологических концентрациях возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот. Таким образом, очевидно, что аминокислоты являются основными компонентами системы метаболического контроля как синтеза, так и катаболизма белков, что создает предпосылки для внешнего вмешательства и перепрограммирования метаболизма [271, 301-303].

Согласно «аминокислотной – нейротрансмиттерной» концепции, нарушение метаболизма биогенных аминов и нейротрансмиттерных аминокислот в отделах мозга являются вторичными и опосредованы дисбалансом фонда свободных аминокислот в плазме крови. Одновременно, важным моментом является способность ряда аминокислот (особенно гистидина и лизина) активно связывать ацетальдегид.

Для быстрой ликвидации аминокислотного дисбаланса и насыщения организма аминокислотами предлагается использование аминокислотного препарата «Полиамин», содержащего 13 аминокислот и имеющего высокие концентрации лизина и гистидина. Показанием к назначению является повышение скорости биосинтеза белка, создание положительного азотистого баланса, гипопроteinемии различного генеза, функциональная недостаточность печени. Применение «Полиамин» для купирования алкогольного абстинентного синдрома в дозе 200 или 400 мл быстро снижало проявления соматовегетативных, неврологических, психопатологических проявлений абстиненции, одновременно нормализуя метаболический статус пациентов [267].

Сравнительное исследование метаболических эффектов аминокислотных препаратов «Альвезин», «Левамин» и «Полиамин» у крыс после 7 месяцев хронической алкогольной интоксикации показало, что

вводимые экзогенные аминокислоты быстро проникают в ткани, в частности печень, где в основном утилизируются. Направленность изменений аминокислотных пулов плазмы крови и ткани печени после назначения всех аминокислот совпадает с направлением общих адаптационных процессов, на чем, по-видимому, основано их благоприятное действие [285, 304].

Очевидно, что именно нарушения аминокислотного обмена играют ведущую роль в патогенезе многих осложнений цирроза печени, включая энцефалопатию. Цирроз часто ассоциируется с повышенным эндогенным потоком лейцина, индикатора распада белка и окисления самого лейцина и снижением синтеза белка в ответ на прием пищи.

Наличие недостаточности питания часто связывают с повышенной смертностью пациентов при остром и хроническом поражении печени [254, 305]. Более того, мальнутриция ассоциируется не только со снижением жизнеспособности больных алкоголизмом, но и с нарушениями когнитивной функции, дерматологическими проблемами, вследствие присоединяющейся цинковой недостаточности. В этом отношении, нутритивная поддержка аминокислотами может позволить избежать многих осложнений.

Печень отвечает за метаболизм многих гормонов, которые оказывают часто противоположное действие на белки, углеводы и липиды, среди них инсулин, половые гормоны, инсулиноподобные факторы, глюкагон. Не удивительно, что хронические и острые поражения печени могут оказывать глубокое воздействие на нутритивный статус и метаболизм аминокислот. Недостаточность питания у пациентов с поражениями печени составляет от 10% до 100%, в зависимости от используемых методов оценки и изучаемой популяции. Патофизиология недостаточности питания при заболеваниях печени комплексная и многофакторная. Среди основных факторов – снижение потребления пищи, повышенные потребности в незаменимых компонентах пищи, изменения скорости и эффективности утилизации субстратов, нарушения метаболизма белка и аминокислот. При остром поражении печени, быстрое нарушение регуляции метаболизма белка приводит к гибели части клеток.

Экзогенные аминокислоты, действуя как нутритивные сигналы, занимают центральное место в регуляции многих клеточных процессов, включая синтез белка. Введение аминокислот после кратковременного голодания повышает синтез миофибриллярных и саркоплазматических белков скелетных мышц [306]. Аминокислоты не только являются субстратами для синтеза белка, но и стимулируют ряд сигнальных путей, важных для регуляции трансляции мРНК [307]. Трансляция мРНК представляет собой многоступенчатый процесс, катализируемый большим числом факторов, которые регулируют процесс инициации, элонгации и терминации. Показано, что способность аминокислот повышать скорость синтеза белка в значительной степени, если не полностью, зависит от присутствия лейцина [307, 308].

Важной стадией контроля инициации трансляции является присоединение 43S пре-инициирующего комплекса к мРНК, которое осуществляется с участием эукариотического иницирующего фактора eIF4F. Этот комплекс является гетеромером, состоящим из субъединиц eIF4E, eIF4G и eIF4A, в котором каждая субъединица обладает дискретными функциями. Из этих субъединиц только присоединение eIF4E считается скоростью-лимитирующей в реакции связывания мРНК с рибосомами [309]. Субъединица eIF4E связывается с кэп-структурой мРНК на 5'-конце транскрибируемой последовательности с образованием комплекса «eIF4E-мРНК». Одновременно, комплекс «eIF4E-мРНК» связывается с протеином eIF4G и РНК-хеликазой eIF4A в результате чего образуется активный комплекс eIF4F, способствующий началу трансляции. Связывание eIF4E с eIF4G контролируется семейством кэп-зависимых репрессоров трансляции, называемых eIF4E-связывающими белками.

В скелетной мышце наиболее распространенной является разновидность белка, связывающего факторы трансляции — 4E-BP1. Этот ингибиторный белок действует как молекулярный аналог eIF4G и препятствует взаимодействию eIF4G с eIF4E, препятствуя образованию активного комплекса eIF4F. Гиперфосфорилирование 4E-BP1 высвобождает его из eIF4E и облегчает таким образом связывание eIF4E с eIF4G. Модуляции ансамбля комплекса eIF4F регуляцией состояния

фосфорилирования 4E-BP1 наблюдали в культивируемых миобластах L6 [310] а также в различных тканях *in vivo*, включая скелетные мышцы [311], в ответ на экзогенное введение лейцина.

При алкогольной интоксикации одной из причин снижения синтеза белка в мышцах является нарушение процесса инициации трансляции [312]. Алкоголь нарушает фосфорилирование как фактора 4E-BP1, так и S6K1. Уменьшение скорости синтеза белка в мышцах является одной из причин уменьшения мышечной массы и миопатии при хроническом потреблении алкоголя [313]. Уменьшение фосфорилирования 4E-BP1 сопровождается перераспределением eIF4E из активного комплекса «eIF4E- eIF4G» в неактивный комплекс «eIF4E-4E-BP1». Более того, способность алкоголя быстро нарушать конститутивное фосфорилирование S6K1 ассоциируется с одновременным снижением фосфорилирования рибосомального протеина S6 [312].

Острая алкогольная интоксикация оказывает прогрессирующий ингибиторный эффект на фосфорилирование 4E-BP1: относительно нормально фосфорилируется остаток Thr37, умеренно нарушается фосфорилирование Thr46 и существенно тормозится фосфорилирование Thr70. Прогрессирующее снижение интенсивности фосфорилирования 4E-BP1 может быть связано с изменением активности соответствующей киназы и/или фосфатазы.

Эксперименты с блокадой транскрипции добавлением актиномицина D или процесса трансляции циклогексимидом, показали, что экзогенное введение лейцина как уменьшает распад белка, так и стимулирует синтез белка в печени и скелетных мышцах. Мышцы активно окисляют АРУЦ и высвобождают значительные количества глутамина и аланина. Аланин и глутамин постепенно захватываются кишечником и печенью. После внутривенной инфузии в течение 2,5 ч лейцина в дозе 300 мкмоль/мин, что вдвое превышает эндогенный оборот лейцина, в плазме падает концентрация валина, изолейцина, фенилаланина, тирозина и метионина. При этом половина введенного лейцина экстрагируется мышцами, четвертая часть кишечником и печенью, а 10% — мозгом. Вероятно, оставшиеся 10% лейцина экстрагируется другими тканями (в том числе, почками). Возможно, повышение концентрации лейцина может изменять L-

систему транспорта аминокислот, что ведет к уменьшению их концентрации в крови. Около 40% введенного лейцина захватываются мышечной тканью, из этого количества 50% накапливается в виде свободного внутриклеточного лейцина. Остальная часть лейцина окисляется или включается в белки. Концентрации большинства протеиногенных аминокислот падают при инфузии лейцина. Многочисленные исследования позволили сделать вывод, что введение лейцина оказывает анаболический эффект, уменьшая распад белка, без увеличения синтеза белка [314].

Удалось идентифицировать сигнальный путь стимуляции синтеза белка в мышце крысы с участием лейцина. Он заключается в стимуляции инициации трансляции мРНК путем активации протеинкиназы рецепторного регуляторного комплекса, чувствительного к рапамицину (mTOR). Стимуляция этого пути вероятно осуществляется с участием мембранносвязанного инсулинового рецептора. Активация mTOR приводит к репрессии трансляции эукариотического фактора инициации eIF4E-связывающим белком, что повышает активность комплекса 4F (eIF4F), необходимого для инициации трансляции и одновременно повышает фосфорилирование киназой рибосомального белка S6.

Однако, эти наблюдения *in vitro*, выполненные на мышцах крыс, не нашли подтверждения у людей. Вероятно, у крыс регуляция биосинтеза белка осуществляется иначе, чем у людей, где путь через mTOR не обладает такой степенью активности. Основным эффектом лейцина у человека является уменьшение распада белка после введения АРУЦ или одного лейцина. Показано, что введение АРУЦ или одного лейцина не изменяет концентрацию гормонов в крови. Одновременно, введение АРУЦ или лейцина снижает в плазме концентрации ряда незаменимых аминокислот. Доказано, что лейцин и другие АРУЦ могут безопасно потребляться в больших количествах относительно других протеиногенных аминокислот не вызывая патофизиологической дисаминоацидемии.

Алкогольиндуцированные изменения трансляции мРНК могут зависеть от концентрации алкоголя в крови. Кроме того, повышение эндогенного уровня кортикостерона после острой алкогольной интоксикации может быть причиной неспособности

аминокислот стимулировать фосфорилирование факторов S6K1 и eIF4G [312].

Одним из наиболее значимых для регуляции синтеза белка нутриентов является лейцин. Лейцин является предшественником в синтезе холестерина и одной из 2 кетогенных аминокислот (лейцин и лизин). В мозге и периферических тканях аминокислоты с разветвленной углеродной цепью (лейцин, изолейцин, валин) являются донорами азота [253, 269]. АРУЦ являются основными донорами азота для его последующего переноса в форме аланина и глутамина из мышц (при окислении аминокислот) в печень для синтеза мочевины или других заменимых аминокислот. Они являются также важными донорами азота для синтеза глутамата, возбуждающей аминокислоты, и ингибиторного нейротрансммиттера ГАМК в клетках мозга. Помимо этого, лейцин стимулирует образование и секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [316, 317] и синтеза белка в скелетных мышцах и некоторых других тканях [270-273]. Наблюдаемые при хроническом потреблении алкоголя изменения обмена аминокислот, как правило, характеризуются низкими уровнями АРУЦ и, напротив, повышенными концентрациями ароматических аминокислот и метионина в плазме [317].

АРУЦ являются незаменимыми аминокислотами у животных и человека. Они составляют до 35% общего фонда незаменимых аминокислот в мышечных белках и 40% потребности животных в незаменимых аминокислотах [317]. Поскольку мышечная масса человека около 40% от массы тела, большое количество АРУЦ присутствует в мышечных белках. Млекопитающие обладают достаточно стабильным пулом свободных аминокислот, а скелетные мышцы содержат наибольшее количество свободных аминокислот в организме, примерно 3–5 г/кг ткани.

В пуле свободных аминокислот скелетной мускулатуры АРУЦ составляют около 0,1 г (0,6–1,2 ммоль) на 1 килограмм мышц [318]. Следовательно, размер пула этих свободных аминокислот относительно мал по сравнению с общим содержанием АРУЦ в мышечных белках. Это важно, поскольку свободные АРУЦ, особенно лейцин, играют важную роль в метаболизме белка. Лейцин способствует белковому синтезу и

тормозит деградацию белка через механизмы, с участием mTOR. Более того, продукт трансаминирования лейцина — α -кетоизоапроат, является мощным регулятором катаболизма АРУЦ, ингибитором киназы дегидрогеназы разветвленных кетокислот [318].

Возможность благоприятного нутрицевтического эффекта АРУЦ представляет большой интерес. Добавки АРУЦ пациентам с циррозом печени повышают концентрацию альбумина в сыворотке [258]. Однако, назначение АРУЦ пациентам с острым поражением печени может вызвать перегрузку организма азотом, гипераммониемию и печеночную энцефалопатию.

Известно, что при хроническом потреблении алкоголя мышечная ткань подвергается усиленному протеолизу. Одновременно с АРУЦ в крови повышаются концентрации разветвленных кетокислот. Значительное повышение уровня 2-оксоглутаровой кислоты указывает на то, что этанол вмешивается в реакции ЦТК, снижая скорость окисления кетокислот [295, 303]. Поскольку разветвленные кетокислоты являются метаболитами АРУЦ, повышение их концентраций может быть одной из причин нарушения метаболизма самих АРУЦ.

Парентеральное или энтеральное назначение АРУЦ само по себе не может обеспечить достаточную поддержку пациентам с алкогольным гепатитом [319]. Рационы, способствующие сохранению положительного азотистого баланса помимо стандартного набора аминокислот должны содержать дополнительные количества калия, фосфатов, магния, тиамина. При этом предпочтителен энтеральный путь введения.

Ранее научное обоснование использования АРУЦ заключалось в том, что они повышают молярное соотношение АРУЦ/ароматические аминокислоты, что и связывали с наблюдаемым клиническим эффектом [320, 321]. Позднее было показано, что их прием улучшает общий метаболический профиль, в том числе тканевое дыхание, и препятствует прогрессированию печеночной энцефалопатии [322]. Назначение АРУЦ препятствовало развитию осложнений цирроза, стимулировало регенерацию печени. Исследование Marchesini et al. (2003) показало и одну из основных причин ограниченного использования АРУЦ в клинике — неприятный вкус [322].

Недавно была предложена гранулярная форма лейцина, изолейцина и валина, обладающая лучшими вкусовыми качествами (Livact, Ajinomoto). Так, Muto Y., et al., (2005) провели мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование сравнительных эффектов орально назначаемых АРУЦ в дозе 12 г/сутки в течение 2 лет. В исследовании приняли участие 646 пациентов с циррозом печени. Была показана терапевтическая эффективность АРУЦ в предупреждении осложнений цирроза [323].

Таким образом, терапевтическое действие АРУЦ — L-изолейцина, L-валина и L-лейцина при лечении хронических заболеваний печени и осложняющей их печёночной энцефалопатии основано на их незаменимости для организма человека. Органоспецифичность метаболических превращений разветвлённых аминокислот в печени и мышечной ткани определяет ключевое значение этих аминокислот в реакциях глюконеогенеза и энергопродукции, особенно в ситуациях сочетанного поражения печени и ЦНС. Кроме того, особенности промежуточного обмена этих аминокислот позволяют утверждать, что они обеспечивают активизацию процессов детоксикации на фоне печёночной недостаточности и энцефалопатии.

Аминокислота таурин широко распространена в тканях животных, но, вероятно, обладает особым сродством к возбудимым тканям, таким как мозг, нервная ткань, мышцы [324]. Тем не менее, значительные количества таурина обнаружены в печени, которая является местом образования таурохолевой кислоты и в почках, где скорость экскреции обнаруживает генетическую, пищевую и внешнюю зависимость [324-326, 378, 379]. Несмотря на интенсивные исследования возможной биологической роли таурина, проведенные за последние 20 лет, полученные данные больше полезны в освещении влияния этой аминокислоты на ряд кажущихся несвязанными биологических и биохимических феноменов, а не в понимании механизмов, которыми таурин вызывает эти различные действия.

В значительной степени все биологические свойства таурина в возбудимых тканях имеют отношение к единственному феномену: регуляции порога возбуждения. Данные указывают на

мембраностабилизирующий эффект таурина, путем воздействия на мобилизацию ионов кальция в момент поляризации. В качестве последствий или как отражение неспецифического действия таурина, он влияет на движение ионов калия и хлора [327, 334]. Однако, на изменение порога возбудимости в большинстве случаев влияет как содержание таурина в тканях, так и способность клеток захватывать эту аминокислоту.

Противосудорожный эффект таурина наблюдали в эксперименте у целого ряда животных. Ионотропическое анесение таурина на возбудимые нейроны вызывает торможение их активности, которое характеризуется достаточно медленным потенциалом действия и таким же медленным восстановлением после прекращения ионотропии, по сравнению с эффектами в подобных условиях ГАМК или глутамата. *In vivo* противосудорожное действие таурина характеризуется заметным снижением их частоты и выраженности. Более того, некоторые данные указывают, что предварительное введение таурина может вообще препятствовать возникновению судорог [328, 329].

Эти данные можно интерпретировать как указание на то, что механизм действия таурина является не только мембранотропным, но и способен повышать порог возбудимости, что может быть одним из основных физиологических свойств таурина [330].

Эффекты таурина могут быть связаны с влиянием на строго компартментализированный метаболизм глутамата. Метаболические пути, объединяющие обмен глутамата, глутамина, ГАМК и аспартата в интегрированный метаболический цикл, имеют место в различных анатомических компартментах мозга, часть из которых является нейрональными, часть – глиальными [83, 94]. Эти метаболические процессы могут быть нарушены при изменении состояния или структуры клеточных мембран. Благоприятный эффект таурина, возможно, отражает влияние этой аминокислоты на ряд промежуточных ферментных реакций или может указывать на включение в действие механизмов, захватывающих/высвобождающих и поддерживающих субстратное равновесие в метаболической цепи реакций [331, 332].

Так, когда в тканях ЦНС наблюдаются колебания концентрации таурина и, главным образом, глутамата в нейронах,

степень возбуждения в ЦНС коррелирует с уровнями таурина и глутамина, которые в основном находятся в клетках глии. Таурин, высвобождаемый из нейронов, захватывается клетками глии. При этом сниженный уровень глутамата почти стехиометрически компенсируется повышением глутамина, т.е. глутамат, высвобождаемый из возбудимых нейронов поступает в клетки глии, где превращается в глутамин. При дополнительном введении таурина уровень глутамата повышается, а уровень глутамина имеет тенденцию к возвращению к норме [333].

Осморегуляция также является одной из функций таурина, особенно у позвоночных, включая млекопитающих. Межпозвоночные нервы и сократимые ткани содержат чрезвычайно высокие количества таурина. Осморегуляторная роль аминокислоты основана на тех изменениях ее уровня, которые происходят с изменением осмотического давления [347]. Большая часть таурина в ткани секвестрирована, а не находится в свободном (внеклеточном) состоянии. Высвобождение таурина тесно связано с выходом таких неорганических ионов и солей, как бикарбонат, хлорид натрия, фосфат кальция, которые подключаются к реализации его осморегуляторных свойств. Особенно в созревшей (взрослой) ЦНС, где общий уровень таурина достаточно трудно изменить, способность экзогенного таурина препятствовать судорогам, возникающим вследствие изменения осмолярности, включает механизмы, иные, чем просто передвижение воды одновременно с перераспределением таурина между компартментами [256, 334].

В связи со всеми этими феноменами складывается впечатление, что речь идет о факторе, задействованном в гомеостатических механизмах, которые включаются только тогда, когда условия отличаются от нормальных.

Кроме выполнения функций нейропротектора, антиоксиданта, осморегулятора и модулятора потоков катионов кальция, таурин может функционировать как ингибиторный нейромодулятор и нейротрансмиттер в ЦНС. Синтезируемые из цистеина при участии фермента декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты, высокие уровни таурина обнаруживаются в коре головного мозга, базальных ганглиях, гиппокампе, гипоталамусе и мозжечке. Таурин и декарбоксилаза цистеинсульфиновой кислоты присутствуют как в нейронах, так

и в клетках глии. В нейронах иммунореактивным методом таурин обнаруживается, главным образом, в пресинаптических терминалях, что согласуется с его ролью в качестве нейротрансмиттера, а также в нейрональных дендритах и телах клеток [335].

Подобно таурину, этанол также оказывает широкий спектр физиологических эффектов на нервную систему, включая нейромодуляцию, ингибирование нейротрансмиссии и изменяет гомеостаз ионов кальция, т.е. наблюдается общность в нейрорхимическом действии таурина и этанола [256, 336].

Эффективные концентрации таурина в синаптической щели могут достигать миллимолярных уровней. Интересно, что миллимолярные уровни этанола также необходимы для вызывания физиологических эффектов в нервной системе. Таким образом, таурин и этанол, по-видимому, относительно уникальны в отношении необходимости создания их высоких концентраций в нервной системе, по сравнению с другими эндо- и экзогенными нейроактивными соединениями для проявления физиологического (патофизиологического) эффекта.

Таурин структурно напоминает классический ингибиторный нейротрансмиттер ГАМК. Неудивительно, что он может имитировать эффекты ГАМК, например, в отношении увеличения потока ионов хлорида через нейрональные мембраны в ряде регионов мозга. Эти эффекты могут быть блокированы классическими антагонистами ГАМК_A-рецепторов бикакуллином и пикротоксином, указывая на то, что действие таурина осуществляется через ГАМК_A-рецепторный хлоридный ионофорный комплекс. Доказательством того, что таурин осуществляет ряд своих эффектов через ГАМК_A-рецепторы, является возможность замены таурином как прямых, так и аллостерических агонистов ГАМК_A-рецепторного комплекса [337, 338, 339]. Показано, что таурин связывается также с ГАМК_B-рецептором, хотя функциональных последствий этого связывания не наблюдалось.

В ряде работ показаны тормозные эффекты таурина на активность нейронов, которые блокировались антагонистом глициновых рецепторов – стрихнином, указывая на то, что таурин может также потенцировать функцию глициновых рецепторов [273].

Кроме того, есть данные о том, что некоторые электрофизиологические эффекты таурина, но не ГАМК или глицина, блокировались антагонистом таурина – 6-аминометил-3-метил-4Н,1,2,4-бензотиадизин-1,1-диоксидхлоридом [340]. Таким образом, в добавление к относительно неспецифическому действию как агониста рецепторов тормозных аминокислот, таурин может действовать самостоятельно и, возможно, осуществляет это через неидентифицированный рецептор таурина в нервной системе [265, 336]. Также установлено, что таурин может ингибировать нейрональные кальциевые каналы и ответы на возбуждающую аминокислоту N-метил-D-аспартат [265, 299].

Таким образом, таурин, вероятно, осуществляет свои тормозные эффекты на нейрональную активность и нейротрансмиссию, потенцируя функцию ГАМК_A-ергических и глициновых рецепторов, связываясь с рецептором возбуждающих аминокислот и модулируя функцию кальциевых каналов. Интересно, что большая часть хорошо известных фармакологических эффектов этанола на нервную систему очень напоминает таурин – потенцирование функции каналов для хлорид-ионов, ингибирование рецепторов возбуждающих аминокислот и функции кальциевых каналов [256]. На основании этих наблюдений можно предположить, что таурин и этанол будут осуществлять синергистический эффект на функцию ЦНС. Одновременно, можно предположить, что таурин и его производные могут быть действительно эффективными в предупреждении некоторых мотивационных механизмов, включая стремление к потреблению этанола.

Модуляции внеклеточных уровней таурина в мозге этанолом также имеет важное нейробиологическое значение. Показано, что хроническое, но не острое введение крысам этанола уменьшает в мозге концентрацию таурина, которая возвращается к исходному уровню после отмены этанола [341]. Однако, последующее развитие техники микродиализа позволило исследователям изучить эффекты острого и хронического введения этанола на внеклеточные уровни таурина в отдельных регионах мозга. Так, острое введение этанола (1-2 г/кг, в/бр.) ведет к 50-100% повышению внеклеточного уровня таурина в nucleus accumbens крыс и мышей. Эти эффекты сохраняются и

после острого введения метаболита этанола – ацетальдегида (20-100 мг/кг, в/бр.) [342]. Этанол не изменял внеклеточных уровней глутамата или ГАМК в этом регионе мозга [333] и у крыс не развивалась толерантность к этому эффекту после повторного введения 1-2 г/кг (в/бр) этанола. Увеличение внеклеточного уровня таурина после острого введения этанола наблюдалось также в миндалине [343], гиппокампе, фронтальной коре [272].

Исследования позволили обнаружить генетические различия в реакции на этанол. Так, у крыс с высокой генетической чувствительностью к этанолу показано транзитное 50% увеличение внеклеточных уровней таурина в nucleus accumbens после острого введения этанола (2 г/кг, в/бр), тогда как у крыс с низкой чувствительностью не наблюдали такого увеличения внеклеточной концентрации таурина на протяжении 2 часов [272, 344]. Одновременно, если предпочитающие воду крысы показали преходящее 50% увеличение внеклеточного уровня таурина в nucleus accumbens после введения этанола (2 г/кг, в/бр), предпочитающие этанол показали только 25% увеличение концентрации таурина. У мышей с отсутствием одной из изоформ протеинкиназы C (эпсилон-изоформа), которые характеризуются как поведенчески, так и биохимически «суперчувствительностью» к этанолу и другим положительным аллостерическим модуляторам ГАМК_A-ергического рецепторного комплекса [346], также имеет место увеличение уровня таурина в nucleus accumbens [345]. Интересно, что у этих мышей нарушено этанол-стимулируемое высвобождение дофамина в nucleus accumbens [346], феномен, который играет важную роль в подкрепляющих эффектах этанола. Таким образом, эти данные указывают, что генетический вклад в чувствительность к этанолу и предпочтение может изменять взаимодействие между таурином и этанолом в ЦНС.

Опыты с использованием микродиализа показали также значение таурина в нейрохимических сдвигах, которые имеют место после отмены этанола. При остром абстинентном синдроме после хронической алкогольной интоксикации, нейроны ЦНС становятся гипервозбудимыми и организм может выйти на судорожное состояние. Этот феномен доказывает, что в этом, по крайней мере частично, задействованы NMDA-рецепторы и повышенное высвобождение глутамата [339]. В исследованиях

Dahchlour A., De Witte P. (2000) крысы приобретали зависимость от этанола после 4 недель ингаляции, а затем в острой фазе отмены в течение 12 ч подвергались исследованию с помощью микродиализа. Эти опыты показали, что введение таурина (45 мг/кг, в/бр.) в фазе отмены этанола полностью подавляет абстиненцию, вызванную увеличением внеклеточного глутамата в nucleus accumbens [272]. Оказалось, что повышенный внеклеточный уровень таурина в nucleus accumbens подавляет базальное высвобождение глутамата [346]. Таким образом, таурин вероятно оказывает ингибиторный эффект на нейротрансмиссию возбуждающих аминокислот, которые могут отвечать за нейрональную гипервозбудимость, имеющей место после отмены этанола.

Точное нейробиологическое значение и механизмы, лежащие в основе этанол-индуцированного повышения в ЦНС внеклеточного уровня таурина полностью не выяснены. Некоторые исследователи полагают, что таурин может высвобождаться в ответ на введение этанола во внеклеточную жидкость мозга [343]. Увеличение во внеклеточной жидкости таурина в миндалине имело место после острого введения солевого раствора одновременно со стимуляцией зрительного нерва [343]. Таким образом, этанол-индуцированное увеличение внеклеточного таурина может иметь отношение не только к осморегуляторным процессам, но также иметь значение в адаптации к окружающей среде. Таурин почти идеально соответствует свойствам биологического осморегулятора. Он переносится уникальной системой транспорта β -аминокислот, которая является Na^+ -зависимой, и скорость его переноса изменяется в присутствии других осмотически активных соединений, таких как глюкоза. Стабилизируя плазматическую мембрану, таурин оказывает неспецифическое цитопротекторное действие при воздействии многих токсических соединений [344, 348].

Возможно, что этанол-индуцированное высвобождение таурина может модулировать ряд физиологических эффектов алкоголя на ЦНС. Как уже упоминалось, таурин и этанол потенцируют активацию рецепторов тормозных аминокислот, модулируют функцию рецепторов возбуждающих аминокислот и блокируют кальциевые каналы. Таким образом, высвобождение

таурина из внутриклеточных депо может, фактически, потенцировать эффекты самого этанола на возбуждение нейронов. Выход таурина во внеклеточное пространство ведет к уменьшению его внутриклеточного уровня, что может оказывать влияние на клеточную функцию в целом. Поскольку, как этанол, так и таурин регулируют внутриклеточный кальциевый гомеостаз и фосфорилирование белков, следовательно, уменьшающийся под влиянием этанола внутриклеточный уровень таурина опосредует эффекты этанола в отношении внутриклеточных сигнальных механизмов. Наконец, как этанол, так и таурин взаимодействуют с липидными мембранами и, возможно, этанол-индуцированное увеличение внеклеточного уровня таурина может модулировать некоторые эффекты этанола на состав фосфолипидов нейрональной мембраны, ее стабильность и текучесть.

Очевидно, что условно незаменимая аминокислота таурин является высокоактивным природным соединением, обладающим антиоксидантными, мембраностабилизирующими и адаптогенными свойствами. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последние годы, позволяют рассматривать это соединение как эффективное средство метаболической коррекции широкого спектра патологических состояний. Являясь аллостерическим модулятором ГАМК-, NMDA-ергических, а также глициновых рецепторов, таурин (а также его производные) обладает способностью корригировать нейрохимические и поведенческие эффекты этанола и является перспективным средством лечения алкогольной зависимости.

Таурин, являясь непротеиногенной аминокислотой и выполняя в клетке функции биорегулятора, является важным компонентом метаболической терапии алкогольного гепатозогепатита. Дополнительное введение таурина способствует сохранению структурной и функциональной целостности клеток, стабилизирует липидный бислой мембран и объем клетки [349, 350].

Хроническое потребление алкоголя сопровождается резким снижением способности организма усваивать таурин [253]. Назначение таурина в виде 1–2 % раствора для питья значительно уменьшает жировую инфильтрацию печени и воспалительный

процесс, препятствует увеличению в плазме активности аминотрансфераз, содержания провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, TNF- α) и тормозит окислительный стресс при совместном введении этанола и пиразола или усилении действия алкоголя высокожировым рационом [352, 353, 354].

При экспериментальной хронической алкогольной интоксикации уровень таурина в печени падает, несмотря на одновременное уменьшение использования цистеина для синтеза восстановленного глутатиона [349]. Добавка таурина в рацион при хронической алкогольной интоксикации оказывает гепатопротекторное действие [355]. Вводимый совместно с этанолом, он уменьшает развитие стеатоза, интенсивность ПОЛ, накопление липидов и препятствует набуханию гепатоцитов [356, 357]. Улучшение жизнеспособности гепатоцитов, снижение чувствительности митохондрий к набуханию, предупреждение повреждения ДНК и уменьшение апоптоза в присутствии таурина, объясняется его способностью стабилизировать мембранные структуры и тормозить развитие окислительного стресса [353, 357].

Таурин предупреждает снижение концентрации адипонектина в сыворотке путем ингибирования окислительного стресса, секреции цитокина IL-6 и транскрипционных факторов экспрессии адипонектина в подкожной жировой ткани. При алкогольной интоксикации таурин стимулирует β -окисление жирных кислот и снижает накопление триглицеридов в печени [353, 358].

Некоторые алкогольные напитки могут содержать токсичные микроэлементы. Таурин является эффективным средством для устранения интоксикации тяжелыми металлами, такими как цинк, медь и железо. Введение 5% раствора таурина в течение 2 месяцев на фоне токсического поражения цинком у крыс восстанавливало активность ферментов АлАТ, АсАТ, уровни глутатиона, малонового диальдегида, мочевины, нормализовало соотношение веса печени к массе тела [314]. Протективный эффект таурина в отношении митохондрий может быть обусловлен как осморегуляторными эффектами, так и нормализацией гомеостаза Ca^{2+} [359]. Таурин, связывая свободное железо, может уменьшать его про-оксидантную активность. Он способен образовывать комплексы с ионами

свободных металлов, такими как Fe^{2+} , Cu^{2+} , действуя как хелатирующее соединение, по-крайней мере, *in vitro*. Таурин связывает цитотоксические хиноны, образуемые в результате железо-индуцированного окисления *in vivo* [360]. Повышенное потребление с пищей таурина понижает уровень свободного и гемового железа и восстанавливает сниженный уровень восстановленного глутатиона у мышей. Вероятно, одним из механизмов регуляции потребления железа и редокс-цикла железа является ингибирование L-типа Ca^{2+} каналов [361]. Таурин играет важную роль в обмене K^+ и удерживает внутриклеточный калий, уменьшая накопление в клетке жидкости [351].

Таурин проявляет цитопротекторные свойства *in vitro* в клетках линии LLC-PK1 (эпителиальные клетки почек свиньи), нагруженных дофамином и железом [362]. Таурин способен усиливать противовоспалительный ответ, подавляя активацию ядерного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), вероятно путем стабилизации связывающего белка-ингибитора NF- κ B (I- κ B) [363].

В лечении алкогольного поражения печени важное значение имеют ингибиторы цитохрома P450 2E1 (CYP2E1). Таурин ингибирует активность CYP2E1 в печени, индуцированную потреблением этанола [364].

Желчные кислоты, которые синтезируются из холестерина в гепатоцитах, конъюгируются с таурином и глицином в соотношении 4:1. Дефицит таурина – основного компонента для конъюгации желчных кислот – может быть дополнительным фактором повреждения печени у больных алкоголизмом. Накопление токсичных свободных желчных кислот усиливает гепатотоксическое действие этанола [356].

Таурин стабилизирует активность глутатион-метаболизирующих ферментов [365], повышает активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фермента, генерирующего НАДФН, необходимого для регенерации восстановленного глутатиона с помощью глутатион-редуктазы [366]. Таурин стимулирует S-нитрозилирование глутатиона, в результате чего образуется S-нитрозоглутатион, который более активен, чем восстановленный глутатион. S-нитрозилирование цистеиновых остатков каспазы-3 нитрозо-глутатионом, может инактивировать

протеазу, как один из механизмов предупреждения развития апоптоза клеток печени [367].

Таурин подавляет взаимодействие цитоплазматического фактора Araf-1 (apoptosis protease activating factor 1) с каспазой-9 и образование апптосомы Araf-1/каспаза-9 [367] и снижает экспрессию каспазы-8 и каспазы-9, ключевых индукторов апоптоза [368]. При хронической алкогольной интоксикации таурин в целом повышает метаболизм этанола, его детоксификацию [369].

Накопление в крови и печени ацетальдегида после нагрузки этанолом (1,5 г/кг массы тела) значительно снижается при предварительном назначении таурина (0,5 г/кг), что, вероятно, является результатом увеличения содержания таурина в печени и его активирующего действия на альдегиддегидрогеназу. Введение таурина вызывает уменьшение уровней триглицеридов, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также активности сывороточных трансаминаз, увеличивает концентрацию аскорбиновой кислоты [370].

В эксперименте при введении β -аланина (антагониста транспорта таурина в клетки, создающего экспериментальное состояние дефицита этой аминокислоты) совместно с этанолом, экскреция таурина существенно увеличивалась. В результате в печени и плазме снижались концентрации таурина, при этом активность щелочной фосфатазы (маркера повреждения желчных путей), степень холестаза и ПОЛ в печени достоверно увеличивались, при этом отмечался выраженный стеатоз. В отличие от таурина, β -аланин не влиял на экспорт триглицеридов из печени [352, 371]. Все это указывает на важность таурина для защиты печени в условиях поступления в организм токсических количеств алкоголя.

Протективный эффект таурина может быть реализован на этапе увеличения степени конъюгации желчных кислот. Они, в свою очередь, ингибируют цитохром CYP2E1 и, следовательно, метаболизм этанола этой ферментной системой, что уменьшает активность ПОЛ и окислительный стресс. Накопление неконъюгированных желчных кислот при дефиците таурина может быть причиной повышенной гепатотоксичности.

Одновременно, на основании данных о гепатопротекторных, радиозащитных и антиоксидантных свойствах таурина, в

настоящее время не вызывает сомнений целесообразность включения его в состав комплексных аминокислотных препаратов для лечения сочетанной патологии печени и ЦНС, что позволит реализовать свойственные таурину эффекты, а также активировать процессы транспорта АРУЦ из крови в ткани.

Есть основания полагать, что таурин и цинк являются синергистами в способности ослаблять активность систем возбуждающих аминокислот-трансммиттеров в мозге. Показано, что потенцирование NMDA-рецепторов в культуре нервных клеток при внесении в среду инкубации глутамата и цистеина заметно уменьшается в присутствии катионов цинка или после предварительной обработки культуры клеток солями цинка [372]. Цинк является также одним из нейропротективных факторов, взаимодействующих с факторами роста нервов и цитокинами. Он может выступать кофактором многих нейропротекторов, облегчая их проникновение через гематоэнцефалический барьер и изменяя сродство лигандов к рецепторам [346]. Цинк связан с рядом функционально важных клеточных белков, изменяет метаболическую активность клетки, обладает антиоксидантными свойствами, регулирует апоптоз, изменяет экспрессию генов, защищает клетки от нейротоксических веществ, способствует пролиферации клеток и его содержание изменяется при различных патологических состояниях ЦНС [336, 373]. Известно, что при алкогольной интоксикации может наблюдаться гипомagneмия, которая может быть сходной по своим клиническим и биохимическим проявлениям с гиперкальциемией [300], а, с другой стороны, таурин рассматривают как «тотальный антагонист кальция» [257]. Все это позволяет предположить, что часть эффектов таурина может быть усилена его совместным введением с ионами магния [378, 379].

Нарушения гомеостаза триптофана играет важную роль в патогенезе нейрхимических сдвигов в ЦНС, которыми сопровождается хроническая алкогольная интоксикация. Коррекция дисбаланса содержания аминокислот и предшественников биогенных аминов считается необходимым компонентом метаболической терапии опийной зависимости. Незаменимая аминокислота L-триптофан обладает снотворным действием, вызывает состояние сонливости и уменьшает латентный период при засыпании, в связи, с чем это соединение

применялось в качестве снотворного. Действие этого соединения как снотворного, не изменяющего соотношения фаз медленного и быстрого сна, а также возможность стимуляции серотониновой системы, побудило исследователей к применению его в качестве антинаркотического препарата [374].

Показано, что триптофан при его применении крысам в дозе 50 мг/кг вызывает выраженную активацию серотониновой системы за счет усиления, как синтеза, так и распада медиатора, происходит повышение содержания 5-гидрокситриптофана в отделах мозга. Кроме этого, введение триптофана вызывало снижение содержания тирозина в гипоталамусе, что, вероятно, объясняется конкурентными взаимоотношениями на уровне системы транспорта ароматических аминокислот. Триптофан не оказывал существенного влияния на системы метаболизма аминокислот-нейротрансмиттеров [375]. На фоне синдрома отмены этанола также была обнаружена способность триптофана корректировать нарушения функционирования серотонинергической системы [315, 375].

Гепатил (соль орнитина и аспарагиновой кислоты — L-орнитин-L-аспартат) является эффективным средством лечения печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии. В экспериментальной модели острой печеночной недостаточности L-орнитин-L-аспартат в дозе 0,33 г/кг/час внутривенно снижал уровень аммиака в плазме, предотвращал развитие отека мозга. Протективные эффекты препарата сопровождались повышением уровня глутамата, ГАМК, таурина, аланина, а также АРУЦ в плазме крови [376]. Клинические исследования доказали эффективность L-орнитин-L-аспартата при субклинической печеночной энцефалопатии. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что L-орнитин-L-аспартат в дозе суточной дозе 20 г в течение 7 дней снижал уровень аммиака в крови и улучшал выполнение психомоторных тестов [376]. Таким образом, можно полагать, что Гепатил влияет не только на метаболизм аминокислот в печени и периферических тканях, но и оказывает центральное действие, изменяя уровень классических нейромедиаторов и нейротрансмиттерных аминокислот.

Нами проведено изучение влияния введения аминокислотной композиции Гепатил на формирование спектра

свободных аминокислот в сыворотке крови и ткани печени, а также аминокислот и биогенных аминов в отделах мозга крыс через 12 ч после форсированной алкогольной интоксикации

Гепатил (инъекционная форма), вводимый внутрибрюшинно в суммарной суточной дозе 100 мг/кг массы животным в период форсированной алкоголизации (этанол внутривенно через 12 ч в дозе 5 г/кг на протяжении 7 суток), повышал в плазме крови уровень гликогенных аминокислот глутамата, аланина, серина, метаболита аргинина цитруллина, а также ароматической аминокислоты тирозин. В целом, введение Гепатила препятствовало развитию аминокислотного дисбаланса в плазме, несмотря на существенное повышение фракции заменимых аминокислот. В печени животных, получавших Гепатил, аминокислотный дисбаланс также был выражен в меньшей степени.

У животных, получавших одновременно с этанолом Гепатил, в стволе мозга существенно увеличивалась концентрация норадреналина (с 12,57 до 35,05 нмоль/г ткани) и снижалось количество 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (с 53,5 до 15,2 нмоль/г ткани). В гипоталамусе выше, чем в контрольной и в получавшей только этанол группе животных, регистрировался уровень дофамина.

Известно, что дофамин в высоких концентрациях оказывает нейротоксическое действие, хотя он важный нейротрансмиттер и предшественник других норадреналина и адреналина. Добавление экзогенного дофамина в культуру нейронов вызывало их гибель, а введение в стриатум – дозозависимую гибель клеток мозга. Нейротоксичность дофамина может быть обусловлена не только ферментативным, но и неферментативным образованием чрезвычайно активных соединений типа хинонов, а также и генерацией активных радикалов кислорода, вследствие деаминирования дофамина моноаминоксидазой. Показано прямое взаимодействие дофамина и цепью тканевого дыхания в митохондриях. Полагают, что именно нейротоксичность дофамина является причиной развития нейродегенеративных изменений в мозге при болезни Паркинсона [377].

Таким образом, повышение концентрации дофамина, вероятно, следует рассматривать как негативный эффект последствия введения Гепатила, который может быть обусловлен

как накоплением тирозина и его метаболитов в периферических тканях (например, плазма крови, печень), так и в отделах головного мозга.

Тавамин представляет собой комплексный препарат, в состав которого входит таурин и АРУЦ. Основным показанием для применения препарата является поражение печени различной этиологии, в том числе алкогольной.

Нами проведен анализ эффективности аминокислотной композиции Тавамин в нормализации спектра свободных аминокислот в сыворотке крови и ткани печени, а также аминокислот и биогенных аминов в гипоталамусе, стриатуме и стволе мозга крыс через 12 ч после форсированной алкогольной интоксикации. Тавамин, вводимый в виде 2,5% водного раствора внутривентрикулярно в суммарной суточной дозе 200 мг/кг животным в период форсированной алкоголизации (этанол внутривентрикулярно через 12 ч в дозе 5 г/кг на протяжении 7 суток) повышал в плазме крови уровни таурина и глутамата, снижал концентрации треонина и глицина. После курсового введения Тавамина на фоне форсированной алкоголизации в печени уменьшается общее количество свободных аминокислот, главным образом вследствие снижения содержания цистеиновой кислоты, аспартата, глутамина, аланина, орнитина и незаменимых аминокислот треонина, фенилаланина, лизина и гистидина.

Если форсированная алкоголизация приводила к дисбалансу возбуждающих и тормозных нейроактивных аминокислот в отделах мозга, то у животных получавших Тавамин, уровни таурина, возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот в гипоталамусе, а также биогенных аминов в стриатуме и стволе мозга существенно не отличались от контрольных значений. Кроме того, введение Тавамина повышало содержание серотонина в стволе мозга. Одновременно, в гипоталамусе назначение тавамина не влияло на повышенные уровни дофамина и серотонина.

Таким образом, аминокислотная композиция, содержащая АРУЦ и таурин (Тавамин), обладает определенным протективным действием при форсированной алкоголизации. В большей степени ее эффект реализуется на уровне отделов головного мозга и, вероятно, сопряжен с общим увеличением

утилизации аминокислот на биосинтетические процессы. Отрицательным моментом использования тавамина, по-видимому, является сохраняющийся повышенный уровень дофамина, который, как указывалось выше, считается нейротоксическим соединением.

Талерин, экспериментальная аминокислотно-витаминно-минеральная композиция, состоящая из таурина, лейцина, солей магния и цинка, а также содержащая рибофлавин, обладает гепатозащитным эффектом, уменьшая степень развития жирового гепатоза при интоксикации тетрагидрометаном. Нами проведены исследования возможности коррекции Талерином аминокислотного дисбаланса, определяемого по уровням свободных аминокислот в крови, печени и нейротрансмиттерных соединений в отделах мозга при хронической алкогольной интоксикации.

Курсовое введение Талерина (2 раза в сутки, внутривенно, в общей дозе 250 мг/кг) на фоне хронического введения этанола стимулировало развитие гипоаминоацидемии и поступление аминокислот в ткани. При этом степень аминокислотного дисбаланса несколько уменьшалась. Так, соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты уменьшилось с 7,94 в группе получавшей только этанол, до 7,12 (6,62 - в контрольной группе). При этом повышалось и соотношение АРУЦ/ААК. Помимо этого, введение Талерина приводило к нормализации скорости гидроксилирования фенилаланина у животных.

В печени увеличение содержания свободных аминокислот сопровождалось одновременной нормализацией их баланса, резким снижением соотношения заменимые/незаменимые аминокислоты. Одновременно в печени, как и в плазме крови, повышался коэффициент АРУЦ/ААК. Коэффициент фенилаланин/тирозин повышался, что, вероятно, связано с притоком свободного фенилаланина из плазмы в печень.

Курсовое введение Талерина оказывало, в целом, благоприятное действие на нейробиохимические процессы возбуждения и торможения в отделах головного мозга. Так, введение Талерина вызывало изменения ряда метаболитов (цистеиновая кислота, глутамин, гистидин, 3,4-гидроксифенилуксусная кислота, дофамин, 5-

гидроксииндолуксусная кислота) в коре больших полушарий. В коре больших полушарий наблюдалось уменьшение соотношения возбуждающие/тормозные аминокислоты.

В мозжечке после введения животным Талерина увеличивалось содержание аспартата, при одновременном небольшом увеличении содержания таурина и, значительно, ГАМК, что в итоге приводило к снижению коэффициента возбуждающие/тормозные аминокислоты с 2,21 до 1,99 (при 2,06 в контрольной группе).

В стриатуме мозга введение Талерина вызвало резкое увеличение уровней основных возбуждающих аминокислот – аспартата и глутамата, а также аспарагина. Одновременно снижалась концентрация глицина, но увеличивалось содержание одного из основных тормозных нейромедиаторов - ГАМК. В результате значительного преобладания суммарного пула возбуждающих аминокислот, соотношение «возбуждающие/тормозные аминокислоты» увеличивалось в несколько раз не только по сравнению с опытной группой, но и с контрольной. Данные, полученные в стриатуме мозга, достаточно резко контрастируют с результатами, полученными в других анализируемых отделах мозга. Так, например, в среднем мозге под действием Талерина снижалось количество возбуждающих аминокислот: аспартата, глутамата, аспарагина и глутамина, повышались концентрации ГАМК и глицина. В результате, соотношение возбуждающие/тормозные аминокислоты уменьшалось не только при сравнении с группой, получавшей только этанол (0,83 против 1,88), но и контрольной группой. В данном отделе мозга регистрировали падение уровня тирозина и его метаболитов (адреналина). Между тем, ниже, чем в других группах в данном отделе мозга был и уровень триптофана и его метаболитов.

Таким образом, результаты проведенных исследований протективных свойств аминокислотно-витаминно-минеральной композиции (Талерин) показывают, что потенциальный лекарственный препарат обладает выраженным биологическим эффектом, направленным на нормализацию нарушений, возникающих при хронической алкогольной интоксикации, способствует уменьшению нейрохимического дисбаланса в отделах головного мозга.

Результаты экспериментальных исследований, проведенных в ЦНИЛ и на кафедре биологической химии ГрГМУ, позволили дать комплексную оценку состояния аминокислотного и нейромедиаторного обменов по показателям концентраций свободных аминокислот и их производных в плазме крови и ткани печени, а также нейротрансмиттерных аминокислот и биогенных аминов в отделах мозга при различных режимах алкоголизации животных. Было исследовано влияние выпускаемых фармацевтической промышленностью аминокислотных препаратов Тавамин и Гепатил на пул свободных аминокислот печени крыс при форсированной алкоголизации в состоянии отмены этанола и в условиях хронической алкогольной интоксикации. Установлено, что после принудительной интенсивной алкоголизации крыс сопровождается обеднением аминокислотного пула печени, вследствие уменьшения содержания как гликогенных, так и некоторых незаменимых аминокислот. Показано, что препараты Тавамин и Гепатил оказывают положительное действие на формирование метаболического баланса. Хотя эффекты введения Гепатила и Тавамина на формирование фонда свободных аминокислот имеют много общего, однако, Тавамин оказывал более выраженное нормализующее действие. Тем не менее, при введении этих препаратов в ткани мозга регистрируется повышенный уровень дофамина, что может оказывать определенное нейротоксическое действие. Возможно, совместное применение Гепатила и Тавамина позволит снизить нежелательный эффект введения Гепатила — снижение индекса Фишера и будет способствовать в большей степени нормализации нейрохимических нарушений в отделах мозга.

Анализ эффективности с использованием корреляционного и дискриминантного анализа разработанной в нашей лаборатории оригинальной композиций Талерин при хронической алкогольной интоксикации доказал ее высокую биологическую активность в отношении активации метаболизма аминокислот и их производных в периферических тканях и нейрохимических процессов в отделах головного мозга (кора больших полушарий, мозжечок, стриатум, гипоталамус).

В целом, анализ результатов полученных в эксперименте по коррекции аминокислотного и нейромедиаторного дисбаланса

при хронической алкогольной интоксикации Талерином показал следующее:

1. Композиция, состоящая из таурина, лейцина и солей Zn и Mg, а также рибофлавина, обладает выраженным влиянием на спектр исследованных соединений.
2. Общее обеднение аминокислотного фонда в отделах мозга при хронической алкогольной интоксикации предотвращается введением Талерина.
3. Учитывая отсутствие повышения уровня таурина во всех исследованных отделах мозга, регистрируемые эффекты следует считать опосредованным их влиянием композиции на транспорт аминокислот через гематоэнцефалический барьер, на активность реакций межуточного обмена, а также перераспределение внутри- и внеклеточных пулов свободных аминокислот и соответствующих им α -кетокислот.

В заключение, необходимо подчеркнуть, что при хронической алкогольной интоксикации наибольший терапевтический эффект аминокислотных композиций, вероятно, обусловлен присутствием лейцина, основного модулятора синтеза белка и соединения, оказывающего инсулиноподобное действие. Присутствие дополнительных компонентов как аминокислотной, так и иной природы, усиливает метаболическое действие АРУЦ вследствие уменьшения окислительного стресса и модуляции функции клеток иммунной системы. Следует заметить, что препараты, уменьшающие токсическое действие алкоголя (Гепатил), наиболее эффективны в печени и периферических тканях, но и оказывают благоприятное центральное действие, изменяя уровень нейротрансмитерных аминокислот и биогенных аминов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ripley T.L., Stephens D.N. Critical thoughts on current rodent models for evaluating potential treatments of alcohol addiction and withdrawal // *Br.J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164, N 4. – P. 1335-1356.
2. Majchrowicz E. Comparison of ethanol withdrawal syndrome in humans and rats // *Adv Exp Med Biol.* – 1977. - N 85B. – P. 15-23.
3. Tanchuck M.A., Yoneyama N., Ford M.M., Fretwell A.M., Finn D.A. Assessment of GABA-B, metabotropic glutamate, and opioid receptor involvement in an animal model of binge drinking // *Alcohol.* – 2010. - Vol 45, N 1. – P. 33-44.
4. Zhang Z., Morse A. C., Koob G. F., Schulteis G. Dose- and time-dependent expression of anxiety-like behavior in the elevated plus-maze during withdrawal from acute and repeated intermittent ethanol intoxication in rats // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2007. – Vol. 31, N 11. – P. 1811-1819.
5. Dyr W. Struktura spożywania alkoholu w modelach zwierzęcych // *Alkoholizm i Narkomania.* – 2004. – Vol 17, N 1-4. – P. 151-157.
6. Ripley T.L., Whittington M.A., Butterworth A.R., Little H.J. Ethanol withdrawal hyperexcitability in vivo and in isolated mouse hippocampal slices // *Alcohol Alcohol.* – 1996. – Vol. 31, N 4. – P. 347-357.
7. Hellevuo K., Kiianmaa K., Kim C. Effect of ethanol on brain catecholamines in rat lines developed for differential ethanol-induced motor impairment // *Alcohol.* – 1990. – Vol. 7, N 2. – P. 159-163.
8. Морозов Ю.Е., Охотин В.Е., Коновко О.О., Калиниченко С.Г. Окисляющие этанол и ацетальдегид ферменты мозга при отравлении алкоголем // *Вопросы наркологии.* – 2003. – С. 62-73.
9. Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Современное состояние наркоситуации в России по данным государственной статистики // *Наркология.* – 2009.- N 8. – С. 41-46.
10. Шабанов П. Д., Лебедев А.А., Роик Р.О., Шевелева М.В., Яклашкин А.В. Нейромедиаторные и гормональные механизмы прилежащего ядра в реализации подкрепляющих эффектов наркотиков у крыс // *Наркология.* – 2012. – N 8. – С. 49-57.

11. Сиволап Ю.П. Поражение печени у больных алкоголизмом // Наркология. – 2012.- N 3. – С. 76-83.
12. Востриков В.В., Павленко В.П., Шабанов П.Д. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – N 3. – С. 18-55.
13. Бохан Н.А., Иванова С.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии // Наркология. - 2010. – N 10. – С. 45-49.
14. Rubin E., Rottenberg, H. Ethanol-induced injury and adaptation in biological membranes // Fed Proc. – 1982. – Vol. 41, N 8. – P. 2465-2471.
15. Lyon R.C., McComb J.A., Schreurs J., Goldstein D.B. A relationship between alcohol intoxication and the disordering of brain membranes by a series of short-chain alcohols // J Pharmacol Exp Ther. – 1981. – Vol. 218, N 5. – P. 669-675.
16. Tabakoff B., Hoffman P. L., Liljequist S. Effects of ethanol on the activity of brain enzymes // Enzyme. – 1987. – Vol 37, N 1-3. – P. 70-86.
17. Тарасов Ю.А., Лелевич В.В. Эндогенный этанол и ацетальдегид, их биомедицинское значение (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – N 2. – С. 8-11.
18. Aragon C.M., Rogan F., Amit Z. Ethanol metabolism in rat brain homogenates by a catalase-H₂O₂ system // Biochem Pharmacol. – 1992. – Vol. 44, N 1. – С. 93-98.
19. Deng X.S., Deitrich R.A. Putative role of brain acetaldehyde in ethanol addiction // Curr Drug Abuse Rev. – 2008. – Vol. 1, N 1. – P. 3-8.
20. Eriksson C.J., Deitrich R.A. Evidence against a biphasic effect of acetaldehyde on voluntary ethanol consumption in rats // Pharmacol Biochem Behav. 1980. – Vol. 13, Suppl 1. – P. 291-296.
21. Hamitouche S., Poupon J., Dreano Y., Amet Y., Lucas D. Ethanol oxidation into acetaldehyde by 16 recombinant human cytochrome P450 isoforms: role of CYP2C isoforms in human liver microsomes // Toxicol Lett. 2006. – Vol. 167, N 3. – P. 221-230.

22. Mira L., Maia L., Barreira L., Manso C.F. Evidence for free radical generation due to NADH oxidation by aldehyde oxidase during ethanol metabolism // Arch Biochem Biophys. – 1995. – Vol. 318, N 1. – С. 53-58.
23. Божко Г., Бойко Т.П., Волошин П.В. Катехоламины в тканях и крови крыс после введения ацетальдегида и этанола // Физиологический журнал – 1991. – Т. 37, N 1. – С. 49-53.
24. Сметанин В.А., Бардинова Ж.С., Петрушова О.П., Генгин М.Т. Влияние этанола на уровень нейропептидов в организме // Известия Пензенского государственного педагогического университета. – 2008. - N 14. – С. 49-53.
25. Kiianmaa K. Neuronal mechanisms of ethanol sensitivity // Alcohol Alcohol. – 1990. – Vol. 25, N 2-3. – P. 257-262.
26. Clapp P., Bhave S.V., Hoffman P.L. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective // Alcohol Res Health. – 2008. – Vol. 31, N 4. – P. 310-339.
27. Blednov Y.A., Benavidez J.M., Black M., Chandra D., Homanics G.E., Rudolph U., Harris R. A. Linking GABA(A) receptor subunits to alcohol-induced conditioned taste aversion and recovery from acute alcohol intoxication // Neuropharmacology. – 2012. – Vol. 67. - P. 46-56.
28. Wadleigh A., Valenzuela C.F. Ethanol increases GABAergic transmission and excitability in cerebellar molecular layer interneurons from GAD67-GFP knock-in mice // Alcohol Alcohol. – 2011. – Vol. 47, N 1. – P. 1-8.
29. Gatch M.B. Ethanol withdrawal and hyperalgesia // Curr Drug Abuse Rev. – 2009. – Vol. 2, N 1. – P. 41-50.
30. Ikonomidou C., Bittigau P., Ishimaru M.J., Wozniak D.F., Koch C., Genz, K., Price M.T., Stefovskaja V., Horster F., Tenkova T., Dikranian K., Olney J.W. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome // Science. – 2000. – Vol. 287. – P. 1056-1060.
31. Holownia A., Ledig M., Menez J.F. Ethanol-induced cell death in cultured rat astroglia // Neurotoxicol Teratol. – 1997. – Vol. 19, N 2. – P. 141-146.
32. Ikonomidou C. Triggers of apoptosis in the immature brain // Brain Dev. – 2009. – Vol. 31, N 7. – P. 488-492.
33. Sulzer D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission // Neuron. – 2011. – Vol. 69, N 4. – P. 628-649.

34. Bing R.J. Cardiac metabolism: its contributions to alcoholic heart disease and myocardial failure // *Circulation*. - 1978. - Vol. 58, N 6. - P. 965-70.
35. Божко Г., Бойко Т.П. Ацетальдегид в кардиотоксических механизмах действия алкоголя: действие на кардиальные и адренальные катехоламины // *Кардиология*. - 1991. - Т. 31, N 9. - С. 73-75.
36. Xie G., Ye J.H. Salsolinol facilitates glutamatergic transmission to dopamine neurons in the posterior ventral tegmental area of rats // *PLoS One*. - 2012. - Vol. 7, N 5. - P.e36716.
37. Lucchi L., Bosio A., Spano P. F., Trabucchi M. Action of ethanol and salsolinol on opiate receptor function // *Brain Res*. - 1982. - Vol. 232, N 2. - P. 506-510.
38. Kuriyama K., Ohkuma S., Taguchi J., Hashimoto T. Alcohol, acetaldehyde and salsolinol-induced alterations in functions of cerebral GABA/benzodiazepine receptor complex // *Physiol Behav*. - 1987. - Vol. 40, N 3. - P. 393-399.
39. Blum K., Trachtenberg M.C. Alcoholism: scientific basis of a neuropsychogenetic disease // *Int J Addict*. - 1988. - Vol. 23, N 8. - P. 781-796.
40. Zimatkin S.M., Liopo A.V., Deitrich R.A. Distribution and kinetics of ethanol metabolism in rat brain // *Alcohol Clin Exp Res*. - 1998. - Vol. 22, N 8. - P. 1623-1627.
41. Анохина И.П. Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психоактивным веществам. - Москва: "Инфоконт", 2000.
42. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., ГАМК_A-рецепторы: структура и функции // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 2010. - Vol. 73, N 10. - P. 43-48.
43. Guan Y., Xiao C., Krnjevic K., Xie G., Zuo W., Ye J.H. GABAergic actions mediate opposite ethanol effects on dopaminergic neurons in the anterior and posterior ventral tegmental area // *J Pharmacol Exp Ther*. - 2010. - Vol. 341, N 1. - P. 33-42.
44. Proctor W.R., Wu P.H., Bennett B., Johnson T.E. Differential effects of ethanol on gamma-aminobutyric acid-A receptor-mediated synaptic currents in congenic strains of inbred long and short-sleep mice // *Alcohol Clin Exp Res*. - 2004. - Vol. 28, N 9. - P. 1277-1283.

45. Volkow N.D., Kim S.W., Wang G.J., Alexoff D., Logan J., Muench L., Shea C., Telang F., Fowler J.S., Wong C., Benveniste H., Tomasi D. Acute alcohol intoxication decreases glucose metabolism but increases acetate uptake in the human brain // *Neuroimage*. – Vol. 64. – P. 277-283.
46. Wakita M., Shin M.C., Iwata S., Nonaka K., Akaike N. Effects of ethanol on GABA(A) receptors in GABAergic and glutamatergic presynaptic nerve terminals // *J Pharmacol Exp Ther*. - 2010. – Vol. 341, N 3. – P. 809-819.
47. Font L., Lujan M.A., Pastor R. Involvement of the endogenous opioid system in the psychopharmacological actions of ethanol: the role of acetaldehyde // *Front Behav Neurosci*. - 2013. – Vol. 7. – P. 93.
48. Koob G.F. Alcoholism: allostasis and beyond // *Alcohol Clin Exp Res*. - 2003. – Vol. 27, N 2. – P. 232-243.
49. Heyser C.J., Moc K., Koob G.F. Effects of naltrexone alone and in combination with acamprosate on the alcohol deprivation effect in rats // *Neuropsychopharmacology*. - 2003. – Vol. 28, N 8. – P. 1463-1471.
50. Uhart M., Wand G.S. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research // *Addict Biol*. - 2009. – Vol. 14, N 1. – P. 43-64.
51. Melis M., Diana M., Enrico P., Marinelli M., Brodie M.S. Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress // *Alcohol*. - 2009. – Vol. 43, N 7. – P. 531-539.
52. Slifstein M., Kegeles L.S., Xu X., Thompson J.L., Urban N., Castrillon J., Hackett E., Bae S. A., Laruelle M., Abi-Dargham A. Striatal and extrastriatal dopamine release measured with PET and [(18)F] fallypride // *Synapse*. - 2010. – Vol. 64, N 5. – P. 350-362.
53. Brodie M.S., Shefner S.A., Dunwiddie T.V. Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro // *Brain Res*. - 1990. – Vol. 508, N 1. – P. 65-69.
54. Okamoto T., Harnett M.T., Morikawa H. Hyperpolarization-activated cation current (I_h) is an ethanol target in midbrain dopamine neurons of mice // *J Neurophysiol*. - 2006. – Vol. 95, N 2. – P. 619-626.
55. Werner D.F., Swihart A.R., Ferguson C., Lariviere W.R., Harrison N.L., Homanics G.E. Alcohol-induced tolerance and

- physical dependence in mice with ethanol insensitive alpha-1-GABA_A receptors // *Alcohol Clin Exp Res.* - 2009. – Vol. 33, N 2. – P. 289-299.
56. Caputo F., Bernardi M. Medications acting on the GABA system in the treatment of alcoholic patients // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol. 16, N 19. – P. 2118-2125.
57. Guan Y.Z., Ye J.H. Ethanol blocks long-term potentiation of GABAergic synapses in the ventral tegmental area involving mu-opioid receptors // *Neuropsychopharmacology.* - 2010. – Vol. 35, N 9. – P. 1841-1849.
58. Sanderson J.L., Donald Partridge L., Valenzuela C.F. 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 // *Neuropharmacology.* - 2009. – Vol. 56, N 2. – P. 541-555.
59. Federici M., Nistico R., Giustizieri M., Bernardi G., Mercuri, N.B. Ethanol enhances GABAB-mediated inhibitory postsynaptic transmission on rat midbrain dopaminergic neurons by facilitating GIRK currents // *Eur J Neurosci.* - 2009. – Vol. 29, N 7. – P. 1369-1377.
60. Rassnick S., D'Amico E., Riley E., Koob G.F. GABA antagonist and benzodiazepine partial inverse agonist reduce motivated responding for ethanol // *Alcohol Clin Exp Res.* - 1993. – Vol. 17, N 1. – P. 124-130.
61. Ariwodola O.J., Weiner J.L. Ethanol potentiation of GABAergic synaptic transmission may be self-limiting: role of presynaptic GABA(B) receptors // *J Neurosci.* - 2004. – Vol. 24, N 47. – P. 10679-10686.
62. Ho I.K., Yu S. Effects of barbiturates on GABA system: comparison to alcohol and benzodiazepines // *Keio J Med.* - 1991. – Vol. 40, N 4. – P. 183-186.
63. Suzdak P.D., Schwartz R.D., Skolnick P., Paul S.M. Ethanol stimulates gamma-aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosomes // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 1986. – Vol. 83, N 11. – P. 4071-4075.
64. Wick M.J., Mihic S.J., Ueno S., Mascia M.P., Trudell J.R., Brozowski S.J., Ye Q., Harrison N.L., Harris R.A. Mutations of gamma-aminobutyric acid and glycine receptors change alcohol

- cutoff: evidence for an alcohol receptor? // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1998. – Vol. 95, N 11. – P. 6504-6509.
65. Weiner J.L., Zhang L., Carlen P.L. Potentiation of GABAA-mediated synaptic current by ethanol in hippocampal CA1 neurons: possible role of protein kinase C // *J Pharmacol Exp Ther*. - 1994. – Vol. 268, N 3. – P. 1388-1395.
66. Kalluri H.S., Ticku M.K. Ethanol-mediated inhibition of mitogen-activated protein kinase phosphorylation in mouse brain // *Eur J Pharmacol*. - 2002. – Vol. 439, N 1-3. – P. 53-58.
67. Mitchell E.A., Herd M.B., Gunn B.G., Lambert J.J., Belelli D. Neurosteroid modulation of GABAA receptors: molecular determinants and significance in health and disease // *Neurochem Int*. - 2008. – Vol. 52, N 4-5. – P. 588-595.
68. Carta M.G., Bhat K.M., Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? // *Behav Brain Funct*. - 2012. – Vol. 8. – P. 61.
69. Khisti R.T., Penland S.N., VanDoren M.J., Grobin A.C., Morrow A.L. GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions // *World J Biol Psychiatry*. - 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 87-95.
70. Gunn B.G., Brown A.R., Lambert J.J., Belelli D. Neurosteroids and GABA(A) Receptor interactions: a focus on stress // *Front Neurosci*. - 2011. – Vol. 5. – P. 131.
71. Steffensen S.C., Svingos A.L., Pickel V.M., Henriksen S.J. Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area // *J Neurosci*. - 1998. – Vol. 18, N 19. – P. 8003-8015.
72. Xiao C., Zhou C., Li K., Ye J.H. Presynaptic GABAA receptors facilitate GABAergic transmission to dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of young rats // *J Physiol*. - 2007. – Vol. 580, N Pt.3. – P. 731-743.
73. De Witte P., Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol // *Addict Behav*. - 2004. – Vol. 29, N 7. – P. 1325-1339.
74. Vinitskaya H., Lachowicz A., Kilanowicz A., Bartkowiak J., Zylinska L. Exposure to polychlorinated naphthalenes affects GABA-metabolizing enzymes in rat brain // *Environ Toxicol Pharmacol*. - 2005. – Vol. 20, N 3. – P. 450-455.

75. Roberto M., Madamba S.G., Stouffer D.G., Parsons L.H., Siggins G.R. Increased GABA release in the central amygdala of ethanol-dependent rats // *J Neurosci.* - 2004. – Vol. 24, N 45. – P. 10159-10166.
76. Виноцкая А.Г. Алкогольная интоксикация и ферменты метаболизма ГАМК в мозге при действии некоторых нейроактивных соединений. - Автореф. дис. ... к.б.н. 03.00.40. Минск, 1994.
77. Sa Santos S., Sonnewald U., Carrondo M.J., Alves P.M. The role of glia in neuronal recovery following anoxia: In vitro evidence of neuronal adaptation // *Neurochem Int.* - 2011. – Vol. 58, N 6. – P. 665-675.
78. Виноцкая А.Г., Лелевич В.В., Канунникова Н.П., Функциональная роль ГАМК-шунта в головном мозге белых крыс при алкогольной интоксикации // *Весті НАН Беларусі. Сер. біял. навук.* – 1999. – N 4. – С. 121-126.
79. Kanunnikova N.P., Doroshenko Ye.M., Vinitskaya H., Poldrugo F. Influence of Valproic Acid on GABA Metabolism and Amino Acid Levels in Rat Brain Area During Alcohol Withdrawal // *Alcoholism. J. Alcoholism and Related Addictions.* - 1998. – Vol. 34, N 1-2. – P. 25-34.
80. Kanunnikova N.P., Vinitskaya A.G., Doroshenko Ye.M., Zimatkin S.M. Brain GABA metabolism after chronic consumption and withdrawal in rats // *Addiction Biology.* – 1997. – N 2. – P. 57-66.
81. Сафаров М.И. Влияние паров бензола низкой концентрации на обмен γ -аминомасляной кислоты в митохондриальных фракциях мозга // *Украинский биохимический журнал.* - 2000. – Vol. 72, N 2. – P. 77-81.
82. Розанов В.А., Метаболическая роль ГАМК-шунта в центральной нервной системе при экстремальном состоянии // *Успехи соврем. Биологии.* - 1989. – Т. 103, N 3. – С. 375-391.
83. Waagepetersen H.S., Sonnewald U., Schousboe A. The GABA paradox: multiple roles as metabolite, neurotransmitter, and neurodifferentiative agent // *J Neurochem.* - 1999. – Vol. 73, N 4. – P. 1335-1342.
84. Waagepetersen H., Melo T., Schousboe A., Sonnewald U. Homeostasis of neuroactive amino acids in cultured cerebellar and

- neocortical neurons is influenced by environmental cues // J Neurosci Res. - 2005. – Vol. 79, N 1-2. – P. 97-105.
85. Sonnewald U., McKenna M. Metabolic compartmentation in cortical synaptosomes: influence of glucose and preferential incorporation of endogenous glutamate into GABA // Neurochem Res. - 2002. – Vol. 27, N 1-2. – P. 43-50.
86. Sonnewald U., Kortner T. M., Qu H., Olstad E., Sunol C., Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. Demonstration of extensive GABA synthesis in the small population of GAD positive neurons in cerebellar cultures by the use of pharmacological tools // Neurochem Int. - 2006. – Vol. 48, N 6-7. – P. 572-578.
87. Nevo I., Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism // Neurochem Int. - 1995. – Vol. 26, N 4. P. 305-336.
88. Häkkinen H.M., Kulonen E. Ethanol intoxication and gamma-aminobutyric acid // J Neurochem. - 1976. – Vol. 27, N 2. P. 631-633.
89. Häkkinen H.M., Kulonen E. Ethanol intoxication and the activities of glutamate decarboxylase and gamma-aminobutyrate aminotransferase in rat brain // J Neurochem. - 1979. – Vol. 33, N 4. – P. 943-946.
90. Supavilai P., Karobath M. Ethanol and other CNS depressants decrease GABA synthesis in mouse cerebral cortex and cerebellum in vivo // Life Sci. - 1980. – Vol. 27, N 12. – P. 1035-1040.
91. Сытинский И.А., Система гамма-аминомасляной кислоты и циклические нуклеотиды головного мозга при действии наркотической и алкогольной абстиненции // Фармакология и токсикология. - 1982. – Vol. 45, N 1. – С. 104-109.
92. Bjorkman D.J., Jessop L.D. Effects of acute and chronic ethanol exposure on intestinal microvillus membrane lipid composition and fluidity // Alcohol Clin Exp Res. - 1994. – Vol. 18, N 3. – P. 560-565.
93. Лелевич С.В., Нейромедиаторные нарушения при острой алкогольной интоксикации // Нейрохимия. - 2010. – Т. 4, N 2. – С. 137-141.
94. Johnson G.V., Guttman R.P. Calpains: intact and active? // Bioessays. - 1997. – Vol. 19, N 11. – P. 1011-1018.

95. Rajgopal Y., Vemuri M.C. Calpain activation and alpha-spectrin cleavage in rat brain by ethanol // *Neurosci Lett.* - 2002. – Vol. 321, N 3. – P. 187-191.
96. Rajgopal Y., Vemuri M.C. Ethanol induced changes in cyclin-dependent kinase-5 activity and its activators, P35, P67 (Munc-18) in rat brain // *Neurosci Lett.* - 2001. – Vol. 308, N 3. – P. 173-176.
97. Ходос О.А., Гидранович Л.Г., Сачек М.М. Активность протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс при острой алкогольной интоксикации // *Вестник ВГМУ.* - 2001. – Т. 10, N 2. – С. 20-25.
98. Mendez M., Morales-Mulia M. Role of mu and delta opioid receptors in alcohol drinking behaviour // *Curr Drug Abuse Rev.* - 2008. – Vol. 1, N 2. – P. 239-252.
99. Evans C.J., Keith D.E. Jr., Morrison H., Magendzo K., Edwards R.H. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression // *Science.* - 1992. – Vol. 258. – P.1952-1955.
100. Pasternak G.W. Insights into mu opioid pharmacology the role of mu opioid receptor subtypes // *Life Sci.* - 2001. – Vol. 68, N 19-20. – P. 2213-2219.
101. Pasternak G.W. The pharmacology of mu analgesics: from patients to genes // *Neuroscientist.* - 2001. – Vol. 7, N 3. – P. 220-231.
102. De A., Boyadjieva N., Sarkar D.K. Role of protein kinase C in control of ethanol-modulated beta-endorphin release from hypothalamic neurons in primary cultures // *J Pharmacol Exp Ther.* - 2002. – Vol. 301, N 1. – P. 119-128.
103. Patel V.A., Pohorecky L.A. Acute and chronic ethanol treatment on beta-endorphin and catecholamine levels // *Alcohol.* - 1989. – Vol. 6, N 1. – P. 59-63.
104. Marinelli P.W., Quirion R., Gianoulakis C. A microdialysis profile of beta-endorphin and catecholamines in the rat nucleus accumbens following alcohol administration // *Psychopharmacology (Berl).* - 2003. – Vol. 169, N 1. – P. 60-67.
105. Jarjour S., Bai L., Gianoulakis C. Effect of acute ethanol administration on the release of opioid peptides from the midbrain including the ventral tegmental area // *Alcohol Clin Exp Res.* - 2009. – Vol. 33, N 6. – P. 1033-1043.

106. Lam M.P., Marinelli P.W., Bai L., Gianoulakis C. Effects of acute ethanol on opioid peptide release in the central amygdala: an in vivo microdialysis study // *Psychopharmacology (Berl)*. - 2008. – Vol. 201, N 2. – P. 261-271.
107. Milton G.W., Verhaert P.D., Downer R.G. Immunofluorescent localization of dopamine-like and leucine-enkephalin-like neurons in the supraoesophageal ganglia of the American cockroach, *Periplaneta Americana* // *Tissue Cell*. - 1991. – Vol. 23, N 3. – P. 331-340.
108. Kiianmaa K., Hoffman P.L., Tabakoff B. Antagonism of the behavioral effects of ethanol by naltrexone in BALB/c, C57BL/6, and DBA/2 mice // *Psychopharmacology (Berl)*. - 1983. – Vol. 79, - N 4. – P. 291-294.
109. Pastor R., Aragon C.M. The role of opioid receptor subtypes in the development of behavioral sensitization to ethanol // *Neuropsychopharmacology*. - 2006. – Vol. 31, N 7. – P. 1489-1499.
110. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction // *Psychopharmacology (Berl)*. - 1997. - Vol. 129, N 2. – P. 99-111.
111. Gianoulakis C., de Waele J.P., Thavundayil J. Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption // *Alcohol*. - 1996. – Vol. 13, N 1. – P. 19-23.
112. Kuriyama K., Ohkuma S., Tomono S., Hirouchi M. Effects of alcohol and acetaldehyde on metabolism and function of neurotransmitter systems in cerebral cortical neurons in primary culture // *Alcohol Alcohol Suppl*. - 1987. – Vol. 1. – P. 685-689.
113. Божко Г., Бойко Т.П., Костюковская Л.С. Медихронал уменьшает уровень этанола и ацетальдегида в крови и восстанавливает концентрацию катехоламинов в тканях крыс // *Укр. биох. журн.* - 1995. – Т. 67, N 2. – С. 108-112.
114. Miquel M., Font L., Sanchis-Segura C., Aragon C.M. Neonatal administration of monosodium glutamate prevents the development of ethanol- but not psychostimulant-induced sensitization: a putative role of the arcuate nucleus // *Eur J Neurosci*. - 2003. – Vol. 17, N 10. – P. 2163-2170.
115. Cacace S., Plescia F., Barberi I., Cannizzaro C. Acetaldehyde oral self-administration: evidence from the operant-conflict paradigm // *Alcohol Clin Exp Res*. - 2012. – Vol. 36, N 7. – P. 1278-1287.

116. Peana A.T., Muggironi G., Fois G.R., Zinellu M., Vinci S., Acquas E. Effect of opioid receptor blockade on acetaldehyde self-administration and ERK phosphorylation in the rat nucleus accumbens // *Alcohol*. - 2011. – Vol. 45, N 8. – P. 773-783.
117. Quertemont E., De Witte P. Conditioned stimulus preference after acetaldehyde but not ethanol injections // *Pharmacol Biochem Behav*. - 2001. – Vol. 68, N 3. – P. 449-454.
118. Hamby-Mason R., Chen J.J., Schenker S., Perez, A., Henderson G.I. Catalase mediates acetaldehyde formation from ethanol in fetal and neonatal rat brain // *Alcohol Clin Exp Res*. - 1997. – Vol. 21, N 6. – P. 1063-1072.
119. Jamal M., Ameno K., Uekita I., Kumihashi M., Wang W., Ijiri I. Catalase mediates acetaldehyde formation in the striatum of free-moving rats // *Neurotoxicology*. - 2007. – Vol. 28, N 6. – P. 1245-1248.
120. Hipolito L., Sanchez-Catalan M.J., Marti-Prats L., Granero L., Polache A. Revisiting the controversial role of salsolinol in the neurobiological effects of ethanol: old and new vistas // *Neurosci Biobehav Rev*. - 2011. – Vol. 36, N 1. – P. 362-378.
121. Fertel R.H., Greenwald J.E., Schwarz R., Wong L., Bianchine J. Opiate receptor binding and analgesic effects of the tetrahydroisoquinolines salsolinol and tetrahydropapaveroline // *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. - 1980. – Vol. 27, N 1. – P. 3-16.
122. Seizinger B.R., Bovermann K., Maysinger D., Holtt V., Herz A. Differential effects of acute and chronic ethanol treatment on particular opioid peptide systems in discrete regions of rat brain and pituitary // *Pharmacol Biochem Behav*. - 1983. Vol. 18, Suppl 1. – P. 361-369.
123. Garzon J., Sanchez-Blazquez P., Holtt V., Lee N.M., Loh H.H. Endogenous opioid peptides: comparative evaluation of their receptor affinities in the mouse brain // *Life Sci*. - 1983. – Vol. 33, Suppl 1. – P. 291-294.
124. Jimenez-Ortega V., Cardinali D.P., Cano P., Fernandez-Mateos P., Reyes-Toso C., Esquifino A.I. Effect of ethanol on 24-h hormonal changes in prolactin release mechanisms in growing male rats // *Endocrine*. - 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 269-278.
125. Volpi R., Chiodera P., Gramellini D., Cigarini C., Papadia C., Caffarri G., Rossi G., Coiro V. Endogenous opioid mediation of the

- inhibitory effect of ethanol on the prolactin response to breast stimulation in normal women // *Life Sci.* - 1994. – Vol. 54, N 11. – P. 739-744.
126. Ellingboe J. Acute effects of ethanol on sex hormones in non-alcoholic men and women // *Alcohol Alcohol Suppl.* - 1987. – Vol. 1. – P. 109-116.
127. Хоха А.М. Угнетение этанолом биосинтеза половых гормонов и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система // *Успехи современной биологии.* - 1994. – Vol. 114, N 5. – С. 573-580.
128. Ogilvie K.M., Rivier C. Effect of alcohol on the proestrous surge of luteinizing hormone (LH) and the activation of LH-releasing hormone (LHRH) neurons in the female rat // *J Neurosci.* - 1997. – Vol. 17, N 7. – P. 2595-2604.
129. Rivier C., Rivest S., Vale W. Alcohol-induced inhibition of LH secretion in intact and gonadectomized male and female rats: possible mechanisms // *Alcohol Clin Exp Res.* - 1992. – Vol. 16, N 5. – P. 935-941.
130. Cicero T.J., Bernard J.D., Newman K. Effects of castration and chronic morphine administration on liver alcohol dehydrogenase and the metabolism of ethanol in the male Sprague-Dawley rat // *J Pharmacol Exp Ther.* - 1980. – Vol. 215, N 2. – P. 317-324.
131. Mello N.K., Mendelson J.H., Bree M.P., Skupny A. Alcohol effects on luteinizing hormone-releasing hormone stimulated luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in ovariectomized female rhesus monkeys // *J Pharmacol Exp Ther.* - 1986. – Vol. 239, N 3. – P. 693-700.
132. Boyd K.N., Kumar S., O'Buckley T.K., Porcu P., Morrow A.L. Ethanol induction of steroidogenesis in rat adrenal and brain is dependent upon pituitary ACTH release and de novo adrenal StAR synthesis // *J Neurochem.* – 2009. – Vol. 112, N 3. – P. 784-796.
133. Stephens M.A., Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence // *Alcohol Res.* - 2012. – Vol. 34, N 4. – P. 468-483.
134. Redei E., Branch B.J., Taylor A.N. Direct effect of ethanol on adrenocorticotropin (ACTH) release in vitro // *J Pharmacol Exp Ther.* - 1986. – Vol. 237, N 1. – P. 59-64.

135. Gianoulakis C. The effect of ethanol on the biosynthesis and regulation of opioid peptides // *Experientia*. - 1989. – Vol. 45, N 5. – P. 428-435.
136. Carlsson S., Hammar N., Grill V., Kaprio J. Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20-year follow-up of the Finnish twin cohort study // *Diabetes Care*. - 2003. – Vol. 26, N 10. – P. 2785-2790.
137. Potter D.E., Morris J.W. Ethanol-induced changes in plasma glucose, insulin and glucagon in fed and fasted rats // *Experientia*. - 1980. – Vol. 36, N 8. – P. 1003-1004.
138. Huang Z., Sjöholm A. Ethanol acutely stimulates islet blood flow, amplifies insulin secretion, and induces hypoglycemia via nitric oxide and vagally mediated mechanisms // *Endocrinology*. - 2008. – Vol. 149, N 1. – P. 232-236.
139. Bardag-Gorce F., Oliva J., Dedes J., Li J., French B. A., French S. W. Chronic ethanol feeding alters hepatocyte memory which is not altered by acute feeding // *Alcohol Clin Exp Res*. - 2009. – Vol. 33, N 4. – P. 684-692.
140. Mandrekar P. Epigenetic regulation in alcoholic liver disease // *World J Gastroenterol*. - 2011. – Vol. 17, N 20. – P. 2456-2464.
141. Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р., Рожкова Е.С., Шуляк Ю.А. Биохимия и алкоголизм (IV): Типовые клинико-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации // *Вопросы наркологии*. – 2004. – N 5. – С. 46-56.
142. Пархоменко Ю.М., Донченко Г.В., Пилипчук С.Ю., Степаненко С.П., Чеховская Л.И., Клименко Е.П. Характерные метаболические нарушения в такнях крыс, вызванные длительным приемом алкоголя // *Укр. биох. журнал*. - 2007. – Т. 79, N 3. – С. 61-69.
143. French S.W. The pathogenesis and significance of the urinary alcohol cycle in rats fed ethanol intragastrically // *Alcohol Clin Exp Res*. - 2005. – Vol. 29, N 11 Suppl. – P. 158S-161S.
144. Kunitoh S., Imaoka S., Hiroi T., Yabusaki Y., Monna T., Funae Y. Acetaldehyde as well as ethanol is metabolized by human CYP2E1 // *J Pharmacol Exp Ther*. - 1997. – Vol. 280, N 2. – P. 527-532.
145. Langeland B.T., McKinley-McKee J.S. The effects of disulfiram on equine hepatic alcohol dehydrogenase and its efficiency against

- alcoholism: vinegar effect // *Alcohol Alcohol.* - 1996. – Vol. 31, N 1. – P. 75-80.
146. Crabb D.W. Ethanol oxidizing enzymes: roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease // *Prog Liver Dis.* - 1995. – Vol. 13. – P. 151-172.
147. Zima T. [Ethanol metabolism and pathobiochemistry of organ damage--1992. II. Relation between ethanol metabolism and free radicals, and the metabolism of saccharides and amino acids. Ethanol as a carcinogen. Drug interactions with ethanol].- *Sb Lek.* - 1993. – Vol. 94, N 4. – P. 289-294.
148. Siler S.Q., Neese R.A., Christiansen M. P., Hellerstein M.K. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans // *Am J Physiol.* - 1998. – Vol. 275, N 5. – P. E897-907.
149. Kubota M., Virkamaki A., Yki-Jarvinen H. Ethanol stimulates glycogenolysis in livers from fed rats // *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992. – Vol. 201, N 1. – P. 114-118.
150. Duruibe V., Tejawani G.A. The effect of ethanol on the activities of the key gluconeogenic and glycolytic enzymes of rat liver // *Mol Pharmacol.* - 1981. – Vol. 20, N 3. – P. 621-630.
151. Reilly M.E., Paice A., Ansell H., Patel V.B., Marway J.S., Bonner A.B., Preedy V.R. The acute effects of a single dose of ethanol on biochemical indices of skeletal muscle composition: time course changes and comparison with the effects of endotoxin // *Biochem Soc Trans.* - 1994. – Vol. 22, N 4. – P. 447S.
152. Preedy V.R., Siddiq T., Why H.J., Richardson P.J. Ethanol toxicity and cardiac protein synthesis in vivo // *Am Heart J.* - 1994. – Vol. 127, N 5. – P. 1432-1439.
153. Preedy V.R., Richardson P.J. Ethanol induced cardiovascular disease // *Br Med Bull.* - 1994. – Vol. 50, N 1. – P. 152-163.
154. Skrzydlewski Z., Worowski K., Skrzydlewska E. Release of acid proteolytic activity from lysosomes and degradation of protein in organs of rats intoxicated with ethanol and acetaldehyde // *Acta Biochim Pol.* - 1985. – Vol. 32, N 3. – P. 271-277.
155. Karinch A.M., Martin J.H., Vary T.C Acute and chronic ethanol consumption differentially impact pathways limiting hepatic protein synthesis // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* - 2008. – Vol. 295, N 1. – P.E3-9.
156. Zhao L.N., Hao L.P., Yang X.F., Ying C.J., Yu D., Sun X.F. The diabetogenic effects of excessive ethanol: reducing beta-cell mass,

- decreasing phosphatidylinositol 3-kinase activity and GLUT-4 expression in rats // *Br J Nutr.* - 2009. – Vol. 101, N 10. – P. 1467-1473.
157. Ibim S.E., Han P.F., Emmett N.L., Cabey L.B., Johnson J. The effects of oral and intraperitoneal administration of ethanol on the activities of hepatic glucose-6-phosphate and 6-phosphogluconate dehydrogenases in rats // *Alcohol.* - 1988. – Vol. 5, N 2. – P. 117-119.
158. Kelley D.S., Kletzien R.F. Ethanol modulation of the hormonal and nutritional regulation of glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in primary cultures of rat hepatocytes // *Biochem J.* - 1984. – Vol. 217, N 2. – P. 543-549.
159. Лелевич С.В., Бородинский А.Н. Особенности гликолиза в печени и скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной интоксикации // *Биомедицинская химия.* - 2009. – Т. 55, N 1. – P. 106-113.
160. Козловский А.В., Виницкая А.Г., Лелевич В.В. Оценка распространения психоактивных веществ среди студенческой молодежи в Республике Беларусь // *Вопросы наркологии.* – 2007. – N 1. - P. 18-25.
161. Лелевич С.В. Тканевые особенности функционирования пентозофосфатного пути у крыс при острой алкогольной интоксикации // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* - 2008. – Vol. 71, N 2. – P. 53-55.
162. Xu D., Dhillon A.S., Davey C.G., Fournier P.A., Palmer T.N. Alcohol and glucose metabolism in skeletal muscles in the rat // *Addict Biol.* - 1996. – Vol. 1, N 1. – P. 71-83.
163. Сидоров П.И. Соматогенез алкоголизма. - Москва: МЕДпресс-информ, 2003.
164. Chen L., Zhang T., Nyomba B.L. Insulin resistance of gluconeogenic pathways in neonatal rats after prenatal ethanol exposure // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2004. – Vol. 286, N 3. – P. R554-559.
165. Иванец Н.Н. Руководство по наркологии. – М.: Медпрактика, 2002.
166. Фридман Л., Флеминг Н., Робертс Д., Хайман С. Наркология. М.: Бином, 1998. 318 с.
167. Шабанов П.Д. Основы наркологии. С.- Птб: Лань, 2002. 555 с.168.

168. Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. - 2006. - № 1. - С. 21-30.
169. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. - М., 1985. - 240 с.
170. Сиволап, Ю.П. Алкогольная болезнь мозга // Журнал неврологии и психиатрии. - 2006. - № 5. - С. 4-8.
171. Никифоров И.А. Соматоневрологические расстройства при злоупотреблении психоактивными веществами // Журнал неврологии и психиатрии. - 2006. - № 8. - С. 65-73.
172. Steinweg D.L., Worth H. Alcoholism: The keys to the CAGE // Med. - 1993. - Vol. 94, N 5. - P. 520–523.
173. Gordis E. Alcohol metabolism // Alcohol Alert. - 1997. - N 35, PH371. - P. 1-4.
174. Филипп де Витт. Влияние алкоголя на нейромедиаторные системы мозга // Вопросы наркологии. - 2002. - № 1. - С. 55-56.
175. Черепкова Е.В., Грибачева И.А. Исследование полиморфизмов ряда генов нейромедиаторной системы головного мозга и опиной рецепции у наркотизирующихся // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - № 3. - С. 49-51.
176. Hallman J., Persson M., Klinteberg B. Female alcoholism: differences between female alcoholics with and without a history of additional substance misuse // Alcohol. - 2001. - Vol. 36, N 6. - P. 564–571.
177. Zimatkin S.M., Tsydik V.F., Lelevich V.V. Alcohol consumption alters monoamine oxidase activities in brain structures: relation to ethanol craving // Cas Lek Cesk. - 1997. - Vol. 136, N 21. - P. 666–669.
178. Allen G. Buxton R.B., Wang E.C. Intentional activation of the cerebellum independent of motor involvement // Science. - 1997. - Vol. 275. - P. 1940-1943.
179. Belcher S.M., Light K.E., Pierce D.R. Time course and manner of Purkinje neuron death following a single ethanol exposure on postnatal day 4 in the developing rat // Neuroscience. - 2002. - Vol. 114, N 2. - P. 327-337.
180. Canavan A.G., Sprengelmeyer R., Diener H.C. Conditional associative learning is impaired in cerebellar disease in humans // Behav. Neurosci. - 1994. - Vol. 108. - №3. - P. 475-485.

181. Беспалов А.Ю. Роль NMDA-рецепторов в лекарственной зависимости: фокус на условнорефлекторных механизмах. - Фармакотерапия наркоманий: фундаментальные и клинические исследования. Тез. Междунар. рабоч. совещания. - СПб., 2003. - С. 5.
182. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. - СПб.: Невский Диалект. - 2000. - 297 с.
183. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. - М.: Медицина. - 1996. - 469 с.
184. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Веретинская А.Г. Диагностика генетической предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ. - Проблемы диагностики и лечения алкоголизма и наркоманий / Под ред. Н. Н. Иванца. - М.: Анахарсис, 2001. - С. 6–31.
185. Feldman M., Friedmann L.S., Shleisenger M.Y. Gastrointestinal and Liver Disease (Pathophysiology, Diagnosis, Management). - Philadelphia, 2002.
186. Кручинина М.В., Курилович С.А., Паруликова М.В. Изменение электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов пациентов с алкогольным поражением сердца // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. - 2005. - Т. 3, № 1. - С. 12–20.
187. Osborn L.A., Rossum A., Standefer J., Jackson J., Skipper B., Beeson C., Crawford M.H. Evaluation of CK and CK-MB in alcohol abuse subjects with recent heavy consumption // Cardiology. - 1995. - Vol. 86, N 2. - P. 130–134.
188. Lukivskaya O.Ya., Buko V.U. Utilization of ketone bodies by the rat liver, brain and heart in chronic alcohol intoxication // Alcohol Alcohol. - 1993. - N 28. - P. 431–436.
189. Сидельников А.А., Алябьев Ф.В., Воронков С.В., Фомина Е.Б. Изменение концентрации глюкозы и гликогена в некоторых внутренних органах при токсическом алкогольном опьянении // Проблемы теории и практики судеб. медицины. - Томск, 2005. - Вып. 3. - С. 133–134.
190. Алиев З.Н. Содержание нейромедиаторных аминокислот в крови больных с алкогольным делирием // Журнал. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2000. - Т. 100, № 6. - С. 62 - 63.

191. Божко Г.Х., Соколик В.В., Чурсина В.С. Перераспределение фракций липопротеинов крови у больных алкоголизмом в динамике интоксикации, отмены алкоголя и в ремиссии // Наркология. - 2005. - № 8. - С. 56–60.
192. Fuller L.K., Allen J.P., Litten R.Z. Diagnosis and management of alcohol problems / Clinics in Liver Disease. - 1998. - Vol. 2, N 4. - P. 660–669.
193. Koob G.F., Bloom F.E. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence // Science. - 1988. - N 242. - P. 715–723.
194. Koob G.F. Drug abuse and alcoholism. Overview // Adv. Pharmacol. - 1998. - N 42. - P. 969–977.
195. Davis K.M., Wu J.Y. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism // J. Biomed. Sci. - 2001. - Vol. 8, N 1. - P. 7–19.
196. June H.L., Cason Ch.R., Cheatham G. GABA (A)-benzodiazepine receptors in the striatum are involved in the sedation produced by a moderate, but not an intoxicating ethanol dose in outbred Wistar rats // Brain Res. - 1998. - Vol. 794, N 1. - P. 103–118.
197. Beauseigneur L., Verger G., Delage A. Actualite des marqueurs biologiques dans l'alcoolisme // Journee d'alcoologie de la Societe de psychiatrie du centre Auvergne et Limousin, Limoges, 7 avr., 2005 / Rev. fr. psychiat. et psychol. med. -2006. - Vol. 10, N 95. - P. 17–25.
198. Berggren U., Fahlke C., Balldin J. Transient increase in platelet monoamine oxidase B activity during early abstinence in alcoholics: implications for research // Alcohol Alcohol. - 2000. - Vol. 35, N 4. - P. 377–380.
199. Koob G.F. The neurobiology of addiction: A neuroadaptational view relevant for diagnosis // Addiction. - 2006. - N 101, Suppl. 1. - P. 23–30.
200. Smith T.A. Type A Gamma-aminobutyric acid (GABA(A)) receptor subunits and benzodiazepine binding: significance to clinical syndromes and their treatment // Brit. J. Biomed. Sci. - 2001. - Vol. 58, N 2. - P. 111–121.
201. Dunah A.W., Yasuda R.P., Luo J. Biochemical studies of the structure and function of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptors // Mol. Neurobiol. - 1999. - Vol. 19. - P. 151–179.

202. Grover C.A., Wallace K.A., Lindberg S.A. Ethanol inhibition of NMDA currents acutely dissociated medial septum/diagonal band neurons from ethanol dependent rats // *Brain Res.* - 1998. - Vol. 782, N 1-2. - P. 43-52.
203. Le A.D., Kiianmaa K., Cunningham C.L. Neurobiological processes in alcohol addiction // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* - 2001. - N 25, Suppl. 5. (ISBRA) - P. 144S–151S.
204. Божко Г.Х., Соколик В.В., Чурсина В.С. Перераспределение фракций липопротеинов крови у больных алкоголизмом в динамике интоксикации, отмены алкоголя и в ремиссии // *Наркология.* - 2005. - № 8. - С. 56–60.
205. Berggren U., Fahlke C., Balldin J. Alcohol-dependent patients with neuroendocrine evidence for reduced dopamine d (2) receptor function have decreased platelet monoamine oxidase-B activity // *Alcohol Alcohol.* - 2000. - Vol. 35, N 2. - P. 210–211.
206. Gorwood P. Biological markers for suicidal behavior in alcohol dependence // *Eur. Psychiatry.* - 2001. - Vol. 16, N 7. - P. 410–417.
207. Nie Z., Madamba S.G., Siggins G.R. Ethanol enhances g-aminobutyric acid responses in a subpopulation of nucleus accumbens neurons: Role of metabotropic glutamate receptors // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* - 2000. - Vol. 293, N 2. - P. 654–661.
208. Mao J. NMDA and opioid receptors: Their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity // *Brain Res. Rev.* - 1999. - Vol. 30, N 3. - P. 289–304.
209. Nille U. Zur Neurobiologie des Alkoholismus // *Abhaengigkeiten.* - 2000. - Vol. 6, N 3. - P. 27–31.
210. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Смирнова Е.В. Молекулярно-генетический анализ наследственной отягощенности по алкоголизму у наркологических больных: полиморфизм гена дофаминавого рецептора типа 4 (DRD4) // *Вопросы наркологии.* 2009. - № 4. - С. 13-31.
211. Yang L., Long C., Faingold C.L. Neurons in the deep layers of superior colliculus are a requisite component of the neuronal network for seizures during ethanol withdrawal // *Brain Res.* - 2001. - Vol. 920, N 1–2. - P. 134–141.
212. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Моисеев И.А., Шамакина И.Ю., Анохина И.П. Полиморфизм генов дофаминовых

- рецепторов у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией // Наркология. 2007. - № 4. - С. 31-38.
213. Шохонова В.А., Петриченко О.Б., Шохонова Т.В., Проскурякова В.А. Взаимодействие холецистокининовой и опиоидной систем в условиях действия морфина // Наркология. 2007. - № 2. - С. 49-55.
214. Cowen M.S., Lawrence A.J. The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption // Progr. Neuro-Psychopharmacol. And Biol. Psychiat. - 1999. - Vol. 23, N 7. -P. 1171–1212.
215. Анохина И.П. Роль опиатной системы в механизмах формирования алкогольной зависимости // Вопросы наркологии. -1989. - № 3. - С. 3-11.
216. Анохина И.П., Векшина Н.Л., Томилин В.А. Структура и функция α_2 -адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости // Наркология. 2008. - № 1. - С. 22-28.
217. Анохина И.П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2001. - Т. 3, № 3. - С. 8–17.
218. Шабанов П.Д., Востриков М.В., Шишляников Г.З., Востриков В.В. Психологическое состояние больных с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде, перенесших в анамнезе психотическое и судорожное состояния. - Сб. науч. тр. - Томск. - 2008. - Т. 3, № 4. - С. 22–23.
219. Биназаров Н.Д. Адсорбционно-транспортная функция эритроцитов при алкогольных отравлениях // Клин. мед. (Новгород). - 2000. - № 6. - С. 294–299.
220. Букин А.В., Сорочинская Н.В., Короленко Т.А. Неинвазивные маркеры синдрома алкогольной зависимости. – 13-й Международный конгресс по приполярной медицине, Новосибирск, 13–16 июня, 2006. Материалы конгресса. - Новосибирск - 2006. - С. 53–54.
221. Востриков В.В., Павленко В.П., Шабанов П.Д. Клинико-биохимические показатели крови больных алкоголизмом в период абстиненции и формирования ремиссии // Наркология. - 2006. - № 8. - С. 50–54.

222. Андрушкевич В.В. Биохимические показатели крови, их референсные значения, причины изменения уровня в сыворотке крови. — Новосибирск — 2006. — 21 с.
223. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Стукалов П.В. Биохимические пути в исследовании механизмов психических и нервных болезней. - Нейрохимия / Под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. - М.: Медицина. - 1996. - С. 415–435.
224. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека. - М.: Мир, 1993. - Т. 1. - С.181-188.
225. Bunout D. Nutritional and metabolic effects of alcoholism: their relationship with alcoholic liver disease // Nutrition. - 1999. - N 15 (7-8). - P. 583–589.
226. Lieber C.S. Hepatic and metabolic effects of ethanol: pathogenesis and prevention // Ann. Med. - 1994. - Vol. 26, N 4. - P. 325–330.
227. Mendenhall C.L., Seeff L., Diel A.M. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance: The VA Cooperative Study Group // Hepatology. - 1999. - Vol. 14. - P. 581-589.
228. Reid M.C., Guo Z., Van Ness P.H. Are commonly ordered lab tests useful screens for alcohol disorders in older male veterans receiving primary care? // Subst. Abuse. - 2005. - Vol. 26, N 2. - P. 25–32.
229. Tanaka F., Shiratori Y., Yokosuka O. Polymorphism of alcohol_metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men // Alcohol Clin. Exp. Res. - 1997. - Vol. 21. - P. 596–601.
230. Voas R.B., Romano E., Peck R. Validity of the passive alcohol sensor for estimating BACs in DWI-enforcement operations // J. Stud. Alcohol. - 2006. - Vol. 67, N 5. - P. 714-721.
231. Zeterman R.K., Sorrell M.F. Immunologic aspects of alcoholic liver disease // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 81. - P. 616–624.
232. Kerr W.C., Fillmore K.M., Marvy P. Beverage_specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English_speaking beer_drinking countries // Addiction. - 2000. - Vol. 95. - P. 339–346.
233. Sharpe P.C. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence // Ann. Clin. Biochem. - 2001. - Vol. 38, N 6. - P. 652–664.

234. Shindler T.M. Molecular Pathology of Alcoholic Liver Disease. - Philadelphia, 2004.
235. Скальный А.В., Курчашова С.Ю., Вятчанина Е.С. Изучение влияния дисбаланса цинка и других микроэлементов в патогенезе алкоголизма и алкогольной эмбриофетопатии в России // Наркология. - 2008. - №5. - С. 28–31.
236. Spence J., Merrill M., Pitot H. Role of insulin, glucose and GMP in the regulation of glucokinase in cultured hepatocytes // J. Biol. Chem.- 1981. - Vol. 256, № 4. - P. 1598-1603.
237. Steindl P.E., Ferenci P. Clinical issues in the management of alcohol liver disease / Clinics in Liver Disease. - 1998. - Vol. 2, N 4. - P. 763–779.
238. Zahner D., Malaisse W. Kinetic behaviour of liver glucokinase in insulinopenic situations: effect of fructose 1- phosphate in fed and starved rats // Biochimic. - 1990. - Vol. 72, № 10. - P. 715-718.
239. Olney J.W., Wozniak D.F., Farber N.B. The enigma of fetal alcohol neurotoxicity // Ann. Med. - 2002. - Vol. 34, N 2. - P. 109–119.
240. Soyka M., Bondy B., Benda E. Platelet monoamine oxidase activity in alcoholics with and without a family history of alcoholism // Eur. Addict. Res. - 2000. - Vol. 6, N 2. - P. 57–63.
241. Thomas J., Goodlett C., West J. Alcohol-induced Purkinje cell loss depend on development timing of alcohol exposure and correlated with motor performance // Dev. Brain Res. – 1998. – Vol. 105, N 2. – P. 159-166.
242. Лелевич С.В. Особенности обмена глюкозы в печени, содержания тиреоидных гормонов и инсулина у крыс при алкогольной интоксикации // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2009. - № 2. – С. 21-27.
243. Лелевич С.В., Бородинский А.Н. Влияние хронической алкогольной интоксикации на гликолиз и пентозофосфатный путь в мышечной ткани крыс // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. - № 4. – С. 34-36.
244. Лекции по наркологии / под. ред. Н.Н. Иванца. – М., Налидж, 2000. – 448с.
245. Лелевич С.В. Нейромедиаторные системы коры больших полушарий и мозжечка головного мозга при алкогольном и

- морфиновом постинтоксикационном синдроме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. - № 3. – С. 26-30.
246. Буров Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. – Москва: М., 1985. – 240с.
247. Островский Ю.М., Сатановская В.И., Островский С.Ю., и др. Метаболические предшественники и последствия потребления алкоголя. – Мн.: Наука и техника, 1988. – 263с.
248. Virmani M., Majchrowicz E., Swenberg C. E., Gangola P., Pant H.C. Alteration in calcium-binding activity in synaptosomal membranes from rat brains in association with physical dependence upon ethanol // *Brain Res.* – 1985. – Vol. 359, N 1-2. – P. 371-374.
249. Airaksinen M.M., Peura P. Mechanisms of alcohol withdrawal syndrome // *Med Biol.* – 1987. – Vol.65, N 2-3. – P. 105-112.
250. Лелевич В.В., Бородинский А.Н., Артемова О.Н. Новые подходы в моделировании алкогольной интоксикации. – Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости. – Гродно, 2004. – С. 86-90.
251. Лелевич В.В., Лелевич С.В. Способ моделирования прерывистой алкогольной интоксикации / Патент на изобретение № 14289 от 11.05.2008 г.
252. Шейбак В.М. Регуляция внутриклеточной структуры фонда КоА как один из подходов в коррекции метаболических нарушений // *Вопросы медицинской химии* - 1999. - Т.45, N 2. - С.97-104.
253. Островский Ю.М., Островский С.Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма. — Мн.: Наука и техника, 1995. - С. 280.
254. Abad-Lacruz A., Cabre E., Gonzalez-Huix F., Fernandez-Banares F., Esteve M., Planas R., Llovet J.M., Quer J.C., Gassull M.A. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics // *Am J Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 88. – P. 382–387.
255. Биохимия / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768с.
256. Шейбак В.М. Таурин и этанол в центральной нервной системе: возможные механизмы взаимодействия // *Проблемы здоровья и экологии* – 2006. - №2 (8) – С.103-107.

257. Нефёдов Л.И. Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение). Минск, 1999. – 145 с.
258. Matthews D.E. Observations of branched-chain amino acid administration in humans // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135. – P.1580S-1584S.
259. Bondy S. Ethanol toxicity and oxidative stress // Toxicol. Lett. – 1992. – Vol. 63, N 3. – P.231-241.
260. Liber C.S. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues // N.Engl. J.Med. – 1988. – Vol. 319, N 25. – P.1639-1650.
261. Hunt W.A. Alcohol and biological membranes.- N-Y.- London, 1985. – 263p.
262. Zima T., Fialova L., Mestek O., Janebova M., Crkovska J., Malbohan I., Stipek S., Mikulikova L., Popov P. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related disease // J. Biomed. Sci. – 2001. – Vol. 8. – P.59-70.
263. Powell W.J. Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease // Am J Med. – 1968. – N 44. – P. 406–420.
264. Hall W., Zador D. The alcohol withdrawal syndrome // Lancet. - 1997. – Vol. 349, N 9069. - P.1897-1900.
265. Krebs H. The effects of alcohol on metabolic processes. - Addict. and Brain Damage. - London-Baltimore, 1980, - P. 11-16.
266. Murray T., Berger A. Alcohol withdrawal //Va. Med. Q. - 1997. – Vol. 124, N 3. - P.184-189.
267. Лелевич В.В., Шейбак В.М., Максимчук В.П., Козловский А.В., Чиркин А.А. Метаболическая терапия при алкоголизме // Медицинские новости – 2001. - №2. – С.12-16.
268. Козловский А.В., Лелевич В.В., Винницкая А.Г., Курбат М.Н., Лелевич С.В. Аминокислоты и их производные в коррекции метаболических нарушений при наркологических заболеваниях //Медицинские новости – 2004. - №7. – С.27-34.
269. Нефёдов Л.И., Маслакова Н.Д., Цыркунов В.М. и др. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени (обзор) // Весці АН Беларусі, сер. хім. Наук. – 1997. - N 2. – С. 39-46.
270. Курбат Н.М., Нефёдов Л.И., Куваева З.И. Аминокислота лейцин и её производные: фармакологические свойства и

- применение (обзор) // Весці АН Беларусі, сер. хим. наук. – 1997. – N 2. – С. 55-62.
271. Blackburn G.L., Grant J.P., Yoring V.R. Amino acid metabolism and medical applications. – London: J. Wright Inc., 1983. – 520 p.
272. Dahchlour A., De Witte P. Taurine blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate of ethanol-dependent rats // Pharm. Biochem. Behav. – 2000. – Vol.65. – P.345-350.
273. Grungreiff K. Zinc in liver disease // J.Trace Elements in Experimental Medicine – 2002. – Vol. 15. – P.67-78
274. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomised clinical trial // J Hepatol. – 2006. – Vol. 44. – P. 784–790.
275. Shaw S.M, Shah M., Williams S.G., Fildes J.E. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure // Eur J Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, N 2. – P.113–118.
276. Kamphuis J, Smits P, Thien T. Vascular effects of pentoxifylline in humans // J Cardiovasc Pharmacol. – 1994. – Vol. 24. – P. 648–654.
277. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frassard J-L, Giostra E, Rougemont A-L, Pugin J. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study // J Hepatol. – 2000. – Vol. 37. – P. 448–455.
278. Tilg H., Jalan R., Kaser A., Davies N.A., Offner F.A., Hodges S.J. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // J Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 419–425.
279. Orrego H., Blake J.E., Blendis L.M., Compton K.V., Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil // N Engl J Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 1421–1427.
280. Буко В.У., Лукивская О.Я., Хоха А.М. Метаболические последствия алкогольной интоксикации – Мн., 2005. – 207 с.
281. Rambaldi A., Gluud C.. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis [review] // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – N 2. – CD002148.
282. Morgan T.R., Weiss D.G., Nemchausky B., Schiff E.R., Anand B., Simon F. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: a

- randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 882–890.
283. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H., Frank H., Benda L., Lochs H., Meryn S., Base W., Schneider B. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // J Hepatol. – 1989. - N 9. – P. 105-113.
284. Parés A., Planas R., Torres M., Caballería J., Viver J.M., Acero D., Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial // J Hepatol. – 1998. - N 28. – P. 615–621.
285. Шейбак В.М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации. - Гродно, 1998. - 153 с.
286. Моисеенок А.Г., Копелевич В.М., Шейбак В.М., Гуринович В.А. Производные пантотено-вой кислоты. Разработка но-вых витаминных и фармакотерапевтических средств. – Минск: Наука и техника, 1989. – 216с.
287. Тарасов Ю.А., Шейбак В.М., Нефедов Л.И. Производные пантотеновой кислоты – модуляторы функциональной активности коры надпочечников // Известия АН Беларуси. Серия биол. наук – 1993 - N3. - С.48-51.
288. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J Hepatol. - 1999. – N 30. – P. 1081–1089.
289. Holecek M. Glutamine and branched-chain amino acids – practical importance of their metabolic relations // Cas. Lek. Cesk. – 2005. – V.144, Suppl. 3. – P.9-12.
290. Siliprandi N., Sartorelli L., Ciman M., Lisa F. Carnitine: metabolism and clinical chemistry // Clin. Chim. Acta – 1989. – V.183. – P.3-12.
291. Altomare E., Vendemiare G., Marchesini G. Increased bioavailability of sulfurated compounds after S-adenosylmethionine (SAME) administration to alcoholics. - Biochemical and Social Aspects of alcohol and alcoholism – 1988. – P.353-356.
292. Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R., Paronetto F., Schenker S., For the Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of

- polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2003. – Vol. 27. – P. 1765–1772.
293. Fadda F., Rossetti Z. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration // *Prog. Neurobiol.* – 1998. – V.56. – P.385-431.
294. McBride W., Le A., Noronha A. Central nervous mechanisms in alcohol relapse // *Alcoholism: Clin Exp. Res.* – 2002. – V.26, N2. – P.280-286.
295. Dominicus D.A., Todoriki H., Ariizumi M., Akamatsu T. Effect of alcohol on blood levels of branched-chain alpha-keto acids in male Wistar rats // *Alcohol. Alcoholism* – 1991. – V.26, N5-6. – P.597-603.
296. Suzuki H. Influence of alcohol on branched-chain amino acid/tyrosine molar ratio in patients with cirrhosis // *Alcohol Clin. Exp. Res.* - 1998. - 22 (2 Suppl.) - P.137S-140S
297. Blonde-Cynober F., Aussel C., Cynober L. Abnormalities in branched-chain amino acid metabolism in cirrhosis: influence of hormonal and nutritional factors and directions for future research // *Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 18, N 1. – P.5-13.
298. Engelhardt E., Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction // *Semin. Immunopathol.* – 2009. – Vol.31. – P.497-511.
299. Wu J.Y. Neurotoxic effect of acamposate, n-acetylhomotaurine in cultured neurons // *J. Biomed. Sci.* - 2001. – Vol.8. – P.96-103.
300. Шейбак М.П. Магний в клинической практике // *Журнал ГГМУ.* – 2003. – № 4. – С. 25–27.
301. Dominicus D.A.R., Todoriki H. Effect of alcohol on blood levels of branched-chain alpha-keto acids in male Wistar rats // *Alcohol Alcohol.* – 1991. – Vol.26, N 5-6. – P.597-603
302. Hagenfeldt L., Bjierkenstedt L., Edman G., Sedvall G. Amino acids in plasma and CSF and monoamine metabolites in CSF // *J. Neurochem.* 1984. – Vol. 42. – P.833-837.
303. Shimomura Y., Honda T., Shiraki M., Murakami T., Sato J., Kobayashi H., Mawatari K., Obayashi M., Harris R.A. Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P.250S-253S.
304. Шейбак В.М. Влияние Полиамина на структуру фонда свободных аминокислот плазмы крови и печени животных с хронической алкогольной интоксикацией //

- Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т. 61, N 5. - С.59-61
305. Chedid A., Mendenhall C.L., Gartside P., French S.W., Chen T., Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group // *Am J Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 86. – P. 210–216.
306. Svanberg E., Moller A.C., Mathews D.E., Korner U., Anderson M., Lundholm K. Effects of amino acids on synthesis and degradation of skeletal muscle proteins in humans // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 1996. – Vol. 271. – P. E718–E724.
307. Lynch C.J. Role of leucine in the regulation of mTOR by amino acids: revelations from structure-activity studies // *J Nutr.* – 2001. – Vol. 131. – P.: 861S–865S.
308. Anthony J.C., Yoshizawa F., Anthony T.G., Vary T.C., Jefferson L.S., Kimball S.R. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway // *J Nutr.* – 2000. – Vol. 130. – P. 2413–2419.
309. Duncan R., Milburn S.C., Hershey J.W. Regulated phosphorylation and low abundance of HeLa cell initiation factor eIF-4F suggest a role in translational control. Heat shock effects on eIF-4F // *J Biol Chem.* – 1987. – Vol. 262. – P. 380–388.
310. Kimball S.R., Shantz L.M., Horetsky R.L., Jefferson L.S. Leucine regulates translation of specific mRNAs in L6 myoblasts through mTOR-mediated changes in availability of eIF4E and phosphorylation of ribosomal protein S6 // *J Biol Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 11647–11652.
311. Kumar V., Frost R.A., Lang C.H. Alcohol impairs insulin and IGF-I stimulation of S6K1 but not 4E-BP1 in skeletal muscle // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 283. – P. E917–E928.
312. Lang C.H., Frost R.A., Deshpande N. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle // *Am J Physiol Endocrinol Metab* – 2003 – Vol. 285. – P. E1205–E1215.
313. Lang C.H., Kimball S.R., Frost R.A., Vary T.C. Alcohol myopathy: impairment of protein synthesis and translation initiation // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2001. - Vol. 33. – P. 457–473.
314. Matthews D.E. Observations of Branched-Chain Amino Acid Administration in Humans // *J. Nutr.* - 2005. – Vol. 135. – P. 65–73.

315. Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М. Влияние L-триптофана на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола // *Нейрохимия*, 2004.– Т.21, № 1.– С. 44-51.
316. Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Прокопчик Н.И., Смирнов В.Ю., Островский С.Ю. Гепатопротекторные эффекты аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и таурина при экспериментальной субхронической алкогольной интоксикации и отмене этанола // *Биомедицинская химия*. - 2004. — Т.50, №1. — С.64-72.
317. Blonde-Cynober F., Aussel C., Cynober L. Abnormalities in branched-chain amino acid metabolism in cirrhosis: influence of hormonal and nutritional factors and directions for future research // *Clin Nutr.* – 1999. – Vol. 18. N 1. – P. 5–13.
318. Шейбак В.М. Регуляция и патофизиологическое значение метаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью // *Здравоохранение*. - 1999. – N 6. - С.25-27.
319. O'Shea R.S., McCullough A.J. Treatment of Alcoholic Hepatitis // *Clin Liver Dis.* – 2005. – N 9. – P. 103–134.
320. Marchesini G., Fabbri A., Bianchi G., Brizi M., Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – N 23. – P. 1084–1092.
321. Ferenci P., Funovics J., Wewalka F. Therapy of hepatic encephalopathy. Modification of the plasma aminogram using amino acid infusions // *Chir Forum Exp Klin Forsch.* – 1978. – P. 183–189.
322. Marchesini G., Bianchi G., Merli M., Amodio P., Panella C., Loguercio C., Rossi Fanelli F., Abbiati R. Italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124, N 7. – P. 1792–1780.
323. Muto Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H., Suzuki K., Kato K., Kato M., Nakamura T., Higuchi M. Effects of Oral Branched-Chain Amino Acid Granules on Event-Free Survival in Patients With Liver Cirrhosis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – N 3. – P. 705–713.

324. Шейбак В.М., Шейбак Л.Н. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих // Медицинские новости – 2005. - № 10. – С.15-18.
325. Шейбак В.М., Шейбак Л.Н. Биосинтез и обмен таурина // Журнал ГГМУ – 2005. - № 1. – С.9-12.
326. Козловский А.В., Лелевич В.В., Веницкая А.Г., Курбат М.Н., Лелевич С.В. Аминокислоты и их производные в коррекции метаболических нарушений // Медицинские новости – 2004. - № 7. – С.27-33.
327. Шейбак В.М., Горецкая М.В. Аминокислоты и иммунная система – М., Пальмир, 2010. – 356 с.
328. Little H.J. The contribution of electrophysiology to knowledge of the acute and chronic effects of ethanol // Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 84. – P.333-353.
329. Witte P., Littleton J., Parot P., Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action //CNS Drugs – 2005. – Vol.19, N 6. – P.517-537.
330. Smith A., Watson C.J., Frantz K.J. Differential increase in taurine levels by low-dose ethanol in the dorsal and ventral striatum revealed by microdialysis with on-line capillary electrophoresis //Alcohol Clin Exp Res. – 2004. – Vol. 28, N 7. – P.1028-1038.
331. Нефедов Л.И. Проявления биологической активности таурина // Вести АН Беларуси. - 1992. — № 3-4. - С 99-106.
332. Quinn M.R., Harris C. Taurine allosterically inhibits binding of [35S]-t-butylbicyclophosphorothionate (TBPS) to rat brain synaptic membranes //Neuropharmacology - 1995. – Vol. 34. – P. 1607-1613
333. Taurine: Biological Actions and Clinical Perspectives / Ed. Oia S.S., Antee L., Kontro P., et al. - N.Y.: Alan R. Liss, 1985. - 512 p.
334. Olson J.E., Li G.Z.: Increased potassium, chloride, and taurine conductances in astrocytes during hypoosmotic swelling //Glia 1997- Vol. 20. – P. 254-261.
335. Almarghini K., Remy A., Tappaz M. Immunocytochemistry of the taurine biosynthesis enzyme, cysteine sulfinatase decarboxylase, in the cerebellum: evidence for glial localization // Neuroscience – 1991. – Vol. 43. – P.111-119.
336. Olive M.F. Interactions between taurine and ethanol in central nervous system //Amino Acids - 2002 – Vol. 23, №4. – P.345-357.

337. Dahchlour A., Quertemont E., De Witte P. Acute ethanol increases taurine but neither glutamate nor GABA in the nucleus accumbens of male rats: a microdialysis study //Alcohol Alcohol. – 1994. – Vol. 29. – P.485-487.
338. Tamai I., Senmaru M. Na(+)- and Cl(-)-dependent transport of taurine at the blood-brain barrier //Biochem. Pharmacol. - 1995. – Vol. 50. – P.1783-1793.
339. Ward R. Marshall E., De Witte P. Homeostasis of taurine and glutamate plasma levels after acute and chronic ethanol administration in man //Neu.Res.Comm. – 1999 – Vol. 24. – P.41-49.
340. Quinn M.R., Harris C. Taurine allosterically inhibits binding of [35S]-t-butylbicyclophosphorothionate (TBPS) to rat brain synaptic membranes //Neuropharmacology - 1995. – Vol. 34. – P.1607-1613.
341. Iwata H., Matsuda T., Lee E. Effect of ethanol on taurine concentration in the brain //Experientia – 1980. – Vol. 36. – P.332-333.
342. Ward R.J., Colantuoni C. Acetaldehyde-induced changes in the monoamine and amino acid extracellular microdialysate content of the nucleus accumbens //Neuropharmacology - 1997. – Vol. 36. – P.225-232.
343. Quertemont E., Grant K.A. Discriminative stimulus effects of ethanol: lack of interaction with taurine //Behav Pharmacol. – 2004. – Vol. 15, N 7 – P.495-501.
344. Dahchlour A., Quertemont E., De Witte P. Taurine increases in the nucleus accumbens micridialysate after acute ethanol administration to naive and chronically alcoholised rats //Brain Res. – 1996. – Vol. 735. – P.9-19.
345. Quertemont E., Lallemant F., Colombo G., De Witte P. Taurine and ethanol preference: a microdialysis study using Sardinian alcohol-preferring and non-preferring rats // Eur. Neuropsychopharm. – 2000. – Vol. 10. – P.377-383.
346. Olive M.F., Mehmert K. Reduced operant ethanol self-administration and in vivo mesolimbic dopamine responses to ethanol in PKC ϵ deficient mice //Eur. J. Pharmacol. -2000. – Vol. 409. – P.291-294.

347. Schaffer S., Takahashi K., Azuma J. Role of osmoregulation in the actions of taurine // *Amino Acids* – 2000. – Vol. 19. – P.527-546.
348. Yang H.T., Chen Y.H., Chiu W.C., Huang S.Y. Effects of consecutive high-dose alcohol administration on the utilization of sulfur-containing amino acids by rats // *J Nutr Biochem.* - 2006 – Vol. 17, N 1. – P.45-50.
349. Kim S. K., Seo J. M., Jung Y. S., Kwak H. E., Kim Y. C. (2003) Alterations in hepatic metabolism of sulfur-containing amino acids induced by ethanol in rats, *Amino Acids* 24, 103-110.
350. Michalk, D. V., Wingenfeld P., Licht C., Ugur T., Siar L. F. The mechanisms of taurine mediated protection against cell damage induced by hypoxia and reoxygenation // *Adv Exp Med Biol.* - 1996. – Vol. 403. – P. 223-232.
351. Eppler B., Dawson R., Jr. Cytoprotective role of taurine in a renal epithelial cell culture model // *Biochem Pharmacol.* – 2002. – Vol. 63, N 6. – P. 1051-1060.
352. Erman F., Balkan J., Cevikbas U., Kocak-Toker N., Uysal M. Betaine or taurine administration prevents fibrosis and lipid peroxidation induced by rat liver by ethanol plus carbon tetrachloride intoxication // *Amino Acids.* – 2004. – Vol. 27. – P. 199-205.
353. Wu G., Yang J., Sun C., Luan X., Shi J., Hu J. Effect of taurine on alcoholic liver disease in rats // *Amino Acids.* – 2009. – Vol. 36. – P. 457-464.
354. Zhuo L., Liao M., Zheng L., He M., Huang Q., Wei L., Huang R., Zhang S., Lin X. Combination therapy with taurine, epigallocatechin gallate and genistein for protection against hepatic fibrosis induced by alcohol in rats // *Biol Pharm Bull.* –Vol. 35. – P. 1802-1810.
355. Pushpakiran G., Mahalakshmi K., Viswanathan P., Anuradha C. V. Taurine prevents ethanol-induced alterations in lipids and ATPases in rat tissues // *Pharmacol Rep.* – 2005. – Vol. 57. – P. 578-587.
356. Kerai M. D., Waterfield C. J., Kenyon S. H., Asker D. S., Timbrell J. A. Taurine: protective properties against ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation during chronic ethanol consumption in rats // *Amino Acids.* – 1998. – Vol. 15. – P. 53-76.

357. Pushpakiran G., Mahalakshmi K., Anuradha C. V. Taurine restores ethanol-induced depletion of antioxidants and attenuates oxidative stress in rat tissues // *Amino Acids*. – 2004. – Vol. 27. – P. 91-96.
358. Chen X., Sebastian B.M., Tang H., McMullen M.M., Axhemi A., Jacobsen D.W., Nagy L.E. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 1554-1562.
359. Wu Q.D., Wang J.H., Fennessy F., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D. Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis // *Am J Physiol*. – 1999. – Vol. 277. – P. C1229-1238.
360. Dawson R., Jr., Baker D., Eppler B., Tang E., Shih D., Hern H., Hu M. Taurine inhibition of metal-stimulated catecholamine oxidation // *Neurotox Res*. -2000. – N 2. – P. 1-15.
361. Oudit G.Y., Trivieri M.G., Khaper N., Husain T., Wilson G.J., Liu P., Sole M.J., Backx P.H. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1877-1885.
362. Eppler B., Dawson R., Jr. Cytoprotective role of taurine in a renal epithelial cell culture model // *Biochem Pharmacol*. – 2002. – Vol. 63. – P. 1051-1060.
363. Gurujeyalakshmi G., Wang Y., Giri S.N. Taurine and niacin block lung injury and fibrosis by down-regulating bleomycin-induced activation of transcription nuclear factor-kappaB in mice // *J Pharmacol Exp Ther*. - 2000. – Vol. 293. – P. 82-90.
364. Morimoto M., Hagbjork A.L., Wan Y.J., Fu P.C., Clot P., Albano E., Ingelman-Sundberg, M., French S.W. Modulation of experimental alcohol-induced liver disease by cytochrome P450 2E1 inhibitors // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21. – P. 1610-1617.
365. Hayes J., Tipton K.F., Bianchi L., Corte L.D. Complexities in the neurotoxic actions of 6-hydroxydopamine in relation to the cytoprotective properties of taurine // *Brain Res Bull*. – 2001. – Vol. 55. – P. 239-245.
366. Tabassum H., Rehman H., Banerjee B.D., Raisuddin S., Parvez S. Attenuation of tamoxifen-induced hepatotoxicity by taurine in mice // *Clin Chim Acta*. – 2006. – Vol. 370. – P. 129-136.

367. Chiueh C.C., Rauhala P. The redox pathway of S-nitrosoglutathione, glutathione and nitric oxide in cell to neuron communications // *Free Radic Res.* – 1999. – Vol. 31. – P. 641-650.
368. Taranukhin A.G., Taranukhina E.Y., Saransaari P., Djatchkova I.M., Pelto-Huikko M., and Oja S.S. Taurine reduces caspase-8 and caspase-9 expression induced by ischemia in the mouse hypothalamic nuclei // *Amino Acids.* – 2008. – Vol. 34. – P. 169-174.
369. Devi S.L., Viswanathan P., Anuradha C.V. Taurine enhances the metabolism and detoxification of ethanol and prevents hepatic fibrosis in rats treated with iron and alcohol // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 120-126.
370. Шейбак В.М. Обмен свободных аминокислот и кофермент А при алкогольной интоксикации. – Гродно, ГрГМИ, 1998.
371. Ericson M., Chau P., Clarke R.B., Adermark L., Soderpalm B. Rising taurine and ethanol concentrations in nucleus accumbens interact to produce dopamine release after ethanol administration // *Addict Biol.* – 2011. – Vol. 16. – P. 377-385.
372. Janaky R., Varga V., Hermann A. Mechanisms of L-cysteine neurotoxicity // *Neurochem. Res.* - 2000. – Vol.25, N9-10. – P.1397-1405.
373. Шейбак В.М., Шейбак Л.Н. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов – Гродно, 2003. – 82 с.
374. Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Островский С.Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма // *Укр. биохим. журн.* - 2003. - Т. 75, N 4.- С.101-107.
375. Darashenka Ya., Zolotukhin M., Razvodovsky Yu., Smirnov V. Tryptophan hydroxylase pathway in the brain of rats under alcohol withdrawal: effects of ethanolamine and tryptophan // *Acta Biochimica Polonia.*–2006.–Vol.53, Suppl. 1 - P. 176.
376. Rose C., Michalak A., Pannunzio P.L.-ornitine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. // *Metab Brain Dis.* - 1998. - Vol. 13, N 2. - P. 147-157.

377. Hara S., Kurosaki K., Kuriwa F., Endo T. Modification of the striatal dopaminergic neuron system by carbon monoxide exposure in free moving rats as determined by in vivo brain microdialysis // Arch. Toxicol. – 2002. – Vol.76. – P.596-605
378. Huxtable R.J. Physiological actions of taurine // Physiol. Rev. 1992. – Vol.72, N 1. – P.101-163.
379. El Idrissi A, Trenkner E. Taurine regulates mitochondrial calcium homeostasis // Adv Exp Med Biol. – 2003. – Vol. 526. – P. 527-536.