

УРОВЕНЬ КЕТОНЕМИИ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ АДДИКТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Поступила 14.05.15

Группа из 20 лабораторных крыс была подвергнута длительной принудительной алкоголизации (вынужденное потребление в течение 90 дней 10 %-ного водного раствора этанола – РЭ). Каждый день в 17.00 у животных регистрировали количество выпитого за сутки РЭ и, используя полуколичественный экспресс-метод, оценивали в баллах уровень кетоновых тел в моче. После этого крысы были разделены на две эквивалентные группы – экспериментальную и контрольную ($n = 10$ в каждой). В 17.00 каждого из трех дней второго (основного) этапа опытов животным экспериментальной группы перорально вводили 1 мл 4 %-ного раствора унитиола – препарата, нейтрализующего кетоновые тела. В интервале 9.00–17.00 каждого из этих дней у крыс каждый час определяли степень кетонурии; на протяжении данного периода крысы пользовались свободой выбора жидкости для питья (РЭ или воды). Было установлено, что крысы экспериментальной группы потребляли более трети дневной нормы РЭ всего за один утренний час наблюдений, т. е. в интервале, когда уровень кетонурии был минимальным (в среднем 0.17 балла). После этого количество потребленного РЭ снижалось, а уровень кетонурии существенно повышался. Почасовое потребление РЭ и уровень кетонурии у контрольных крыс на протяжении периода наблюдения не демонстрировали каких-либо существенных вариаций. Высказано предположение, что между двумя процессами – изменениями уровня алкогольного кетоза и поведенческой реакцией потребления алкоголя – существует причинно-следственная связь. В качестве энергетического субстрата в головном мозгу начинают использоваться кетоновые тела, и мозг становится в существенной степени зависимым от уровня кетонемии. Этот уровень является важнейшим детерминантом алкогольной аддикции, а непосредственным фактором, инициирующим ситуативное влечение к алкоголю, служат эпизоды гипокетонемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная аддикция, кетоновые тела, кетоацидоз, энергетические субстраты, энергоснабжение мозга, унитиол.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, влечение к алкоголю при хроническом алкоголизме крайне плохо поддается купированию. Согласно разным оценкам, после терапевтических воздействий различного рода у 74–91 % пациентов наблюдались рецидивы запоев, даже если периоды воздержания были достаточно продолжительными (от полугода до 10 лет) [1].

В конце XX столетия была сформирована концепция, рассматривающая алкоголизм как хро-

ническую рецидивирующую болезнь, основным патогенетическим фактором которой являются преимущественно негативные воздействия на важнейшие нейромедиаторные системы; такие влияния ведут к существенным изменениям поведения (возникновению аддикции) [2]. Соответственно, начал формироваться подход к купированию влечения к алкоголю, основанный на нейрохимической коррекции. Возникли представления, что основными потенциальными мишенями для лекарственных агентов при лечении алкоголизма должны быть различные звенья медиаторных систем мозга – рецепторы, системы обратного захвата медиаторов, системы их синтеза и катаболизма [3]. Однако успехи попыток нейромедиаторной коррекции алкоголизма пока относительно невелики (по крайней мере, со-

¹ Киевский национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца МЗ Украины (Украина).

² Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины (Украина).

Эл. почта: panova-tatyana@mail.ru (Т. И. Панова)

ответствующие методы не стали рутинными).

Изменения, связанные с развитием алкоголизма, естественно, затрагивают не только нейромедиаторные системы мозга, но и основные звенья процессов углеводного и липидного метаболизма во всем организме. Обмен веществ при алкоголизме существенно нарушается, что проявляется в развитии гипогликемии, кетоацидоза, жировой дистрофии и других патологических феноменов [4–6]. Нарушения метаболизма неизбежно влекут за собой изменения энергетических и пластических функций клеток, в том числе клеток мозга (причем – в первую очередь), и общую их альтерацию. Очевидно, что аномальное функционирование поврежденных клеток церебральных систем порождает отклоняющиеся формы поведения, в том числе патологическое влечение к тому или иному агенту (в данном случае к этанолу).

Поскольку, как уже упоминалось, важнейшими биохимическими сдвигами при алкоголизме являются гипогликемия и кетоацидоз, мы в своих предыдущих экспериментах тестировали два варианта коррекции подобных метаболических проявлений – коррекцию уровня глюкозы и коррекцию уровня кетоновых тел [7, 8]. Первый вариант основывался на принудительном длительном (30-дневном) повышении уровня глюкозы в крови. При этом мы исходили из того, что весьма интенсивная стабильная гипогликемия, связанная с хроническим алкоголизмом, неизбежно оказывает на мозг деструктивное влияние. Нейроны, находящиеся в условиях недостаточного энергоснабжения, подвергаются существенным патологическим изменениям, прежде всего апоптозу [5, 9, 10], что приводит к деградации церебральных механизмов [11, 12].

Состояние кетоза мы пытались корректировать путем фармакологической нейтрализации кетоновых тел. Известно, что хронический алкоголизм сопровождается стойкой кетонемией и снижением рН крови (кетоацидозом) [4, 6]. Токсическое действие на мозг оказывают оба эти фактора – и ацидоз, и повышение содержания кетоновых тел (особенно ацетона). Симптомами, связанными с кетоацидозом, являются тошнота, рвота, жажда, головная боль, потеря сознания [4, 13–15]; при высоком уровне соответствующих сдвигов возможен даже летальный исход [16, 17]. Упомянутые проявления связаны с повреждениями фосфолипидных клеточных мембран, изменениями третичной структуры белков, нарушениями процесса связывания гемоглобина с кислородом и т. д.

В наших опытах мы обнаружили, что коррекция уровня гликемии дает лучшие результаты в отношении подавления алкогольной аддикции, чем коррекция кетоза. Количество потребления раствора этанола алкоголизированными крысами в условиях свободного выбора уменьшалось при повышении уровня глюкозы в крови. Длительное же (в течение 30 дней) фармакологическое подавление кетоза не только не уменьшало, но даже увеличивало потребление этанола в конце тест-периода [8]. Такой результат не согласуется с рекомендациями проводить лечение кетоацидоза в клинике в курсовом режиме (например, в течение месяца с использованием трех семидневных курсов и трехдневных перерывов [16, 18]).

Упомянутые противоречия указывали на целесообразность более детального исследования связи между уровнем кетоацидоза и степенью влечения к алкоголю. Мы полагали, что для этого следовало выполнить дробный (например, с шагом 1 ч) мониторинг уровня кетоновых тел и потребления этанола алкоголизированными крысами в условиях искусственной фармакологической модуляции первого из указанных показателей. Очевидно, что при проведении подобных исследований измерения уровня кетонемии связаны с заметными методическими трудностями (учитывая неизбежную травматичность процедуры забора образцов крови). Поэтому мы сочли возможным определять уровень кетоновых тел не в крови, а в моче (что методически существенно проще). Упомянутые показатели связаны весьма жестко, а их изменения происходят с относительно небольшим временным сдвигом (см. ниже).

МЕТОДИКА

Эксперименты были выполнены на 20 лабораторных крысах-самцах (возраст 12 месяцев, масса тела порядка 200 г). Исследования проводились в зимне-весенний период; животные содержались в стандартных условиях вивария, по одной особи в клетке в условиях свободного доступа к пище (стандартизированный сбалансированный корм для крыс). Температура в помещении поддерживалась на уровне 17–22 °С, что исключало возможность развития избыточной жажды.

Предварительный этап экспериментов продолжался 90 дней. В течение этого времени животные подвергались принудительной алкоголизации, вынужденно потребляя в качестве жидкости для питья

10 %-ный водный раствор этанола (РЭ). Каждый день в 17.00 регистрировали количество выпитого за сутки РЭ и определяли уровень кетоновых тел в моче. Для сбора проб мочи каждую крысу высаживали в пластиковый контейнер с перфорированным дном. У интактных крыс частота мочеиспусканий составляет 1–2 ч⁻¹ [19]. Однако, оказавшись в непривычной среде (контейнере), крысы, как правило, уринируют в течение 2–3 мин. Такой прием позволял получать пробы мочи с минимальной травматизацией и стрессированием животного.

Второй (основной) этап продолжался три дня. Животные были разделены на две группы – экспериментальную и контрольную ($n = 10$ в каждой). В 17.00 каждого из данных дней у всех крыс оценивали количество кетоновых тел в моче. После этого животным экспериментальной группы перорально с помощью шприца без иглы вводили 1.0 мл 4.2 %-ного раствора унитиола – фармакологического препарата, нейтрализующего кетоновые тела. Животным контрольной группы вводили 1.0 мл физиологического раствора NaCl. После этого из клеток поилки с РЭ убирали, заменяя их поилками с чистой питьевой водой. На следующий день в 9.00 у крыс сначала снова определяли степень кетонурии, а затем в клетку возвращали поилку с РЭ. Поилка с чистой водой также оставалась в клетке, т. е. животные в течение дня пользовались свободой выбора жидкости для питья. Степень кетонурии и количество выпитого РЭ регистрировали каждый час – с 9.00 до 17.00.

Унитиол вводился в виде стандартизированного фармакологического препарата Зорекс («Фарма Старт», Украина). В молекуле унитиола (натрия димеркаптопропансульфоната) присутствуют две сульфгидрильные (тиоловые) группы, и этот агент активно связывается с кислородом кетогрупп (C=O) кетоновых тел в периферической крови, превращая их в нетоксичные соединения. Унитиол используется в качестве антидота для подавления алкогольного (похмельного, абстинентного) кетоацидоза, устранения тошноты, головной боли и пр. [18]. Для крыс экспериментальной группы использовали дозировку данного препарата, рекомендованную производителем для человека (10.5 мг/кг в сутки).

Для оценки уровня кетоновых тел в моче использовали полуколичественный экспресс-метод (тест-полоски Citolab, «Фармаско», Украина). Данные полоски пропитаны раствором нитропруссиды натрия, при взаимодействии с которым кетоновые тела дают красно-фиолетовое окрашивание. Интен-

сивность окрашивания зависит от концентрации кетоновых тел в тестируемой жидкости. В соответствии со шкалой, предлагаемой производителем (–, ±, +, ++ и +++), упомянутый показатель оценивался соответственно следующей балльной шкале: нуль баллов – отсутствие кетоновых тел, один – концентрация последних на уровне чувствительности метода (до 0.5 мМ), два – заметная концентрация кетонов (0.6–1.5 мМ), три – существенная концентрация (1.6–4.0 мМ) и четыре балла – высокая концентрация кетонов (4.1–10.0 мМ).

При обработке численных результатов экспериментов использовали пакет MedStat [20]. Поскольку распределения значений объема потребленного РЭ не соответствовали требованиям нормальности, для них были использованы непараметрические критерии межгруппового сравнения (сравнение центров связанных выборок с использованием двустороннего T -критерия Вилкоксона и ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса). В случаях выявления статистически значимых межгрупповых различий дополнительно проводилось попарное сравнение с использованием критерия Данна. Для объемов потребленных жидкостей (воды и РЭ) ниже приводятся значения медианы соответствующих распределений и ошибки медианы ($M \pm m$, мл/кг); в квадратных скобках указаны пределы доверительного интервала. Для балльных оценок концентрации кетоновых тел в моче приведены значения средних арифметических.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По окончании первого этапа работы, т. е. принудительной алкоголизации, каждое животное потребляло за сутки в среднем 63 ± 2 мл/кг РЭ [60–67 мл/кг]. Оценки степени кетонурии по окончании периода алкоголизации у четырех животных соответствовали четырем баллам, у 14 – трем, а у двух – двум. Таким образом, средняя оценка уровня кетонурии в данной общей группе из 20 животных составляла 3.1 ± 0.12 балла.

Перед вторым этапом все животные были распределены в две максимально эквивалентные группы – экспериментальную и контрольную. В обе эти группы ($n = 10$ в каждой) вошли по две крысы с оценкой степени кетонурии четыре балла, по семь – с оценкой три балла и по одной – с оценкой два балла, и средние величины данного показателя в указанных группах были идентичными.

На втором этапе крысы экспериментальной группы, находящиеся в условиях свободного выбора чистой воды и РЭ для питья, продолжали в течение трех дней потреблять РЭ примерно в таких же количествах, как и после окончания первого этапа, — 61 ± 3 мл/кг в сутки. Различия среднегрупповых значений объемов РЭ, потребляемых на первом и втором этапах, было недостоверным ($P = 0.135$). С учетом потребления воды общий объем жидкости, потребляемой в сутки одним животным данной группы, составлял 71 ± 3 мл/кг [$64\text{--}78$ мл/кг] в сутки.

Было установлено, что в ходе второго этапа экспериментов животные экспериментальной группы потребляли больше всего РЭ — более трети дневной нормы (в среднем 22 ± 2 мл/кг [$21\text{--}25$ мл/кг]) — всего за один утренний час наблюдений (с 9.00 до 10.00). Напомним, что это происходило в пределах первого часа после возвращения поилки с РЭ в клетку. В течение последующих 7 ч, с 10.00 до 17.00, количество потребленного за 1 ч наблюдений РЭ варьировало от 7 ± 1 до 4 ± 1 мл/кг. Таким образом, потребление РЭ крысами экспериментальной группы в границах периода наблюдения (9.00–17.00) было крайне неравномерным. Это резко отличало животных экспериментальной группы от контрольных крыс, у которых среднее количество РЭ, потребляемого в 1 ч, на протяжении периода наблюдения варьировало весьма незначительно — от 8 ± 1 до 9 ± 1 мл/кг. При этом суммарное потребление РЭ крысами экспериментальной и контрольной групп в пределах упомянутого выше периода было фактически идентичным (61 ± 3 и 61 ± 1 мл/кг).

Описанная выше динамика потребления РЭ крысами экспериментальной группы отчетливо коррелировала с оценками уровня кетонурии у данных животных. Как уже поминалось (см. Методику), указанным крысам в 17.00 предыдущих суток вводили 1.0 мл 4.2 %-ного раствора унитиола. В связи с этим у животных экспериментальной группы в течение всего трехдневного второго этапа экспериментов оценки уровня кетонурии в 9.00 были минимальными. В 25 случаях из 30 измерений, выполненных в данной группе на протяжении трех суток второго этапа экспериментов, кетоновых тел в моче вообще не обнаруживалось (нуль баллов), а в пяти случаях концентрация была минимальной — до 0.5 мМ (один балл). Таким образом, средняя оценка уровня кетонурии у крыс экспериментальной группы в начале периодов наблюдения во время второго этапа опытов составляла всего 0.17 балла. Сниже-

ние оценки степени кетонурии по сравнению с наблюдаемой в пределах первого этапа у разных животных было различным — чаще всего на три балла (с трех до нуля), иногда на два балла (с четырех до двух или с двух до нуля), и один раз было зафиксировано снижение данного индекса на четыре балла (с четырех до нуля).

После получения возможности потреблять РЭ (помещения поилки с этим раствором в клетку при сохранении поилки с чистой водой) и массивного потребления этанола уровень кетоновых тел в моче у животных экспериментальной группы возрастал. Максимальное увеличение данного показателя наблюдалось в период 10.00–11.00. С 9.00 до 10.00 оценка уровня кетоновых тел в моче возрастала на один балл в 23 случаях измерений этого показателя в пределах трех суток второго этапа эксперимента, а на два пункта — в семи случаях. Таким образом, средний инкремент в течение первого часа наблюдений равнялся 1.23 балла. Прирост в интервале от 10.00 до 11.00, т. е. после максимального потребления этанола, был несколько более значительным (на один балл в 20 измерениях и на два балла — в 10); средний инкремент в этом временном интервале составлял 1.33 балла. Далее, с 11.00 до 12.00, инкремент уровня кетонурии был незначительным — в среднем всего 0.33 балла (в 10 измерениях на один балл, а в 10 случаях прироста не наблюдалось). Затем в течение последующей части периода наблюдений степень кетонурии не обнаруживала существенной динамики.

У контрольных крыс уровень кетонурии в течение дня был практически постоянным, не демонстрируя каких-либо значительных вариаций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Есть веские основания полагать, что содержание кетоновых тел в моче (уровень кетонурии) у крыс весьма строго коррелирует с содержанием этих тел в крови. Задержка между изменениями степени кетонемии и степени кетонурии у крыс относительно невелика. У указанных животных скорость клубочковой фильтрации в почках весьма высока (в среднем 185.7 ± 4.8 мл/кг в 1 ч; у человека данный показатель приблизительно вдвое ниже — $94\text{--}107$ мл/кг в 1 ч [1]). Поэтому у крысы весь объем плазмы крови (порядка 8 мл) должен подвергаться фильтрации в почечных клубочках всего примерно за 13 мин, причем объем мочевого пузыря у них относительно

невелик – 0.2 мл [21]. Иными словами, объем мочевого пузыря у данных животных соответствует примерно 1/11 суточного диуреза (2.5 мл [22]). Частота уринаций у крысы достаточно высока (один-два раза в 1 ч).

Таким образом, следует заключить, что уровень кетоновых тел в моче изменяется после сдвига уровня этих тел в крови с задержкой всего порядка 30 мин (во всяком случае не более 1 ч). Поскольку кетоновые тела не задерживаются в периферической крови надолго (они циркулируют в течение нескольких минут, а затем быстро поглощаются тканями либо выводятся почками в мочу) и не депонируются нигде в организме, становится понятным, что резкие быстрые колебания данного показателя в течение суток обусловлены изменениями в скорости их продукции.

Кетоновые тела продуцируются в тканях и органах (прежде всего в печени) двумя путями. Один из них – это неполное окисление свободных жирных кислот в ходе энергетического метаболизма. В данном случае происходит образование больших количеств свободных протонов, и тогда кетоз сопровождается выраженным ацидозом (сдвигом pH в кислую сторону). Вторым путем является продукция кетоновых тел из наиболее распространенного в организме кофермента – ацетил-КоА, если последний образуется в избытке и не утилизируется полностью в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса). Оба этих пути интенсивно функционируют в условиях сдвигов метаболизма, обусловленных поступлением этанола в организм. Функционирование первого пути инициируется нехваткой в организме молекул глюкозы, задействованных в продукцию энергии в ходе аэробного окисления. Если в нормальных условиях энергетический метаболизм в мозгу использует в качестве «топливного субстрата» исключительно молекулы глюкозы, то в условиях алкоголизации и соответствующей гипогликемии в качестве такого субстрата начинают использоваться и кетоновые тела, причем их использование будет тем более интенсивным, чем более выраженной является гипогликемия.

Продукция кетоновых тел из свободных жирных кислот представляет собой относительно инертный процесс; утилизация триглицеридов из жирового депо с расщеплением их до свободных жирных кислот инициируется дефицитом глюкозы и реализуется с определенной задержкой. Энергетическая метаболизация кетоновых тел менее выгодна, чем таковая глюкозы. При полном окислении молекула

бета-оксибутирата дает 26 молекул АТФ, а молекулы глюкозы – 36 молекул.

Второй путь продукции кетоновых тел из ацетил-КоА является гораздо более лабильным и зависит только от количеств этой формы кофермента. Избыток ацетил-КоА после поступления в организм этанола создается в гепатоцитах по двум причинам. Во-первых, сама молекула этанола метаболизируется сначала до ацетальдегида, а потом до ацетил-КоА. Во-вторых, алкогольдегидрогеназа (первый фермент, метаболизирующий этанол) в качестве кофермента использует НАД; поэтому соотношение окисленной и восстановленной форм НАД (НАД/НАД-Н) смещается в сторону НАД-Н. Дефицит же НАД приводит к снижению активности ряда ферментов, использующих НАД в качестве кофермента, а именно ферментов цикла трикарбоновых кислот. Поэтому ацетил-КоА перестает полностью утилизироваться в цикле Кребса и служит субстратом для построения кетоновых тел.

С учетом вышесказанного следует полагать, что наблюдаемое нами быстрое повышение уровня кетоновых тел в моче (отражающее такое же быстрое повышение данного показателя в крови) находится в прямой связи именно с массивным потреблением РЭ в начале дневного периода наблюдения на втором этапе наших опытов. Поскольку феномен гипогликемии при алкоголизме является достаточно стабильным (как это мы выяснили в наших предыдущих работах [7, 8]), гипогликемия вряд ли ответственна за столь быстрые сдвиги уровня кетоновых тел.

Сильно сниженное содержание кетоновых тел в моче крыс экспериментальной группы в начале периода наблюдения (9.00–10.00) обусловлено влиянием унитиола, введенного в 17.00 предыдущих суток. Очевидно, период влияния унитиола на концентрацию упомянутых тел является более длительным, чем объявленный производителем (порядка 8 ч [18]); он продолжается не менее 16 ч после введения. Резкое усиление степени кетонемии начиналось сразу после 9.00, т. е. после приема больших доз РЭ. Снова подчеркнем, что такое потребление РЭ происходило в условиях свободного выбора между ним и чистой водой (поилка с последней продолжала находиться в клетке). Подобная динамика свидетельствует о том, что пусковым стимулом для быстрой интенсивной продукции кетоновых тел служило поступление в организм больших количеств этанола, и это происходило на фоне резко сниженной концентрации упомянутых тел в на-

чале периода наблюдения.

Таким образом, есть веские основания полагать, что между двумя процессами – изменением уровня алкогольного кетоза и поведенческой реакции потребления алкоголя – существует причинно-следственная связь. При этом соответствующие индексы находятся в обратном отношении – чем ниже уровень кетоза, тем сильнее влечение к алкоголю.

Полученные в наших экспериментах факты можно суммировать следующим образом. Искусственное фармакологическое снижение количества кетоновых тел под влиянием потребленного унитиола после обеспечения доступа к РЭ приводило к резкому увеличению потребления последнего (экспериментальные крысы в течение первого часа наблюдения выпивали в среднем 22 мл/кг РЭ, а контрольные – всего 8 мл/кг). Таким образом, экспериментальные животные потребляли более трети суточной «нормы» этанола на фоне самого низкого уровня кетоза. Потребление большого количества этанола в течение упомянутого временного интервала приводило (с задержкой не более 1 ч) к существенному возрастанию уровня кетонурии. После возрастания уровня кетоза (примерно в 11.00) потребление РЭ уменьшалось. В случае стабильного уровня кетонурии выраженной динамики потребления алкоголя практически не наблюдалось.

Известно, что при хроническом алкоголизме реализуется такая цепь событий: развитие хронической выраженной гипогликемии → энергетическое «голодание» головного мозга → стимуляция образования кетоновых тел → частичный переход головного мозга от исключительного использования глюкозы в качестве энергетического субстрата на аналогичное использование кетоновых тел. Видимо, в данных условиях головной мозг становится в существенной степени зависимым от уровня этих тел в крови, т. е. от степени кетонемии, и со снижением данного показателя возникает биологическая потребность пополнить количество указанных соединений. Поскольку быстрый синтез кетоновых тел инициируется введением в организм этанола, то у организма возникает желание реализовать соответствующую поведенческую реакцию, т. е. потребить алкоголь.

Иными словами, энергоснабжение алкоголизированного мозга в значительной степени зависит от уровня кетоновых тел точно так же, как энергоснабжение здорового мозга в норме зависит от уровня глюкозы в крови. «Питание» кетоновыми телами становится витальной потребностью. Голо-

дание, обуславливающее падение уровня глюкозы в крови, запускает через соответствующие церебральные механизмы поведенческую реакцию, направленную на поиск и прием пищи. Дефицит же энергетических субстратов в алкоголизированном мозгу запускает витальную поведенческую реакцию, направленную на поиск и прием алкоголя, который инициирует синтез кетоновых тел.

Таким образом, важнейшим фактором, обуславливающим алкогольную аддикцию, является уровень кетонемии; непосредственным же фактором, индуцирующим ситуативное влечение к этанолу у алкоголизированного организма, является гипокетонемия.

Все стадии исследования соответствовали Европейской Конвенции о защите животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (86/609/ЕЕС, 1986, Страсбург), нормативам Комитетов по биоэтике Киевского национального медицинского университета им. А. А. Богомольца МЗ Украины и Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины.

Авторы настоящей работы – Т. И. Панова и А. К. Бортникова – подтверждают отсутствие конфликтов любого рода, касающихся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с исследованием, а также взаимоотношений соавторов статьи.

Т. И. Панова¹, А. К. Бортникова²

РІВЕНЬ КЕТОНЕМІЇ ЯК ФАКТОР, ЩО ВИЗНАЧАЄ АДИКТИВНУ ПОВЕДІНКУ АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ

¹ Київський національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України (Україна).

² Донецький національний медичний університет МОЗ України (Україна).

Резюме

Група із 20 лабораторних щурів була піддана тривалій примусовій алкоголізації (вимушене споживання протягом 90 днів 10 %-вого водного розчину етанолу – РЕ). Щоденно в 17.00 у тварин реєстрували кількість випитого за добу РЕ та, використовуючи напівкількісний експрес-метод, оцінювали в балах рівень кетонових тіл у сечі. Після цього щури були поділені на дві еквівалентні групи – експериментальну та контрольну ($n = 10$ у кожній). В 17.00 кожного із трьох днів другого (основного) етапу дослідів тваринам експериментальної групи перорально вводили 1 мл 4 %-вого розчину унітіолу – препарату, який нейтралізує кетонові тіла. В інтервалі 9.00–17.00 кожного з цих днів у щурів кожну годину визначали ступінь кетонурії; протягом даного періоду щури користувалися свободою вибору рідини для пиття (РЕ

або води). Було встановлено, що шури експериментальної групи споживали більше третини денної норми РЕ тільки за одну ранішню годину спостережень, тобто в інтервалі, коли рівень кетонурії був мінімальним (у середньому 0.17 бала). Після цього кількість спожитого РЕ знижувалась, а рівень кетонурії істотно підвищувався. Погодинне споживання РЕ та рівень кетонурії у контрольних щурів протягом періоду спостереження не демонстрували будь-яких істотних варіацій. Висловлено припущення, що між двома процесами – змінами рівня алкогольного кетозу та поведінковою реакцією споживання алкоголю – існує причинно-наслідковий зв'язок. В умовах алкоголізації як енергетичний субстрат у головному мозку починають використовуватись кетоніві тіла. Цей рівень є найважливішим детермінантом алкогольної аддикції, а безпосереднім фактором, ініціюючим ситуативний потяг до алкоголю, слугують епізоди гіпокетонемії.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. R. Mertens, A. H. Kline-Simon, K. L. Delucchi, et al., "Ten-year stability of remission in private alcohol and drug outpatient treatment: non-problem users versus abstainers," *Drug. Alcohol. Depend.*, **125**, Nos. 1/2, 67-74 (2012).
2. N. D. Volkow, J. S. Fowler, and J. Logan, "Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications," *JAMA*, **301**, No. 11, 1148-1154 (2009).
3. B. Tabakoff and P. L. Hoffman, "The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, No. 113, 20-37 (2013).
4. M. T. Fernández López, M. D. García Bargo, M. T. Rivero Luis, et al., "Alcoholic ketoacidosis and reversible neurological complications due to hypophosphataemia," *Nutr. Hosp.*, **27**, No. 3, 936-939 (2012).
5. Z. Zhao, M. Yu, D. Crabb, et al., "Ethanol-induced alterations in fatty acid-related lipids in serum and tissues in mice," *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **35**, No. 2, 229-234 (2011).
6. N. Paquot, J. De Flines, and A. J. Scheen, "Alcoholism, an addiction leading to multiple somatic complications," *Rev. Med. Liege*, **68**, Nos. 5/6, 272-280 (2013).
7. А. К. Бортникова, Т. И. Панова, "Особенности утилизации глюкозы тканями мозга алкогользависимых крыс", *Neurophysiology / Нейрофизиология*, **46**, № 3, 229-235 (2014).
8. А. К. Бортникова, Т. И. Панова, "Влечение к этанолу у алкоголизированных крыс и уровень гликемии, выраженность кетоза", *Лаб. диагностика. Восточная Европа*, № 1 (9), 52-61 (2014).
9. V. Droblenkov and N. R. Karelina, "Activation of programmed cell death and degenerative changes of neurons of mesocorticolimbic dopaminergic system as a possible cause of inherited alcohol addiction," *Morfologiya*, **141**, No. 1, 16-22 (2012).
10. W. A. Koss, R. N. Sadowski, L. K. Sherrill, et al., "Effects of ethanol during adolescence on the number of neurons and glia in the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala of adult male and female rats," *Brain Res.*, No. 1466, 24-32 (2012).
11. M. H. Chen and C. A. Cheng, "Alcoholic ketoacidosis coincides with acute Marchiafava-Bignami disease," *Am. J. Emerg. Med.*, **30**, No. 9, 7-8 (2012).
12. H. Jain, S. Beriwal, and S. Singh, "Alcohol induced ketoacidosis, severe hypoglycemia and irreversible encephalopathy," *Med. Sci. Monit.*, **8**, No. 11, 77-79 (2012).
13. C. Distel, S. Jacobson, and P. M. Tille, "Alcohol induced diabetic ketoacidosis exacerbated by an acute respiratory infection with *Klebsiella pneumoniae*," *Clin. Lab. Sci.*, **26**, No. 2, 68-71 (2013).
14. J. B. Dwyer and K. Tamama, "Ketoacidosis and trace amounts of isopropanol in a chronic alcoholic patient," *Clin. Chim. Acta.*, No. 415, 245-249 (2013).
15. H. Meier, S. Gschwend, S. Raimondi, et al., "Ethanol, sugar, acid and coma," *Praxis*, **100**, No. 13, 797-799 (2011).
16. О. К. Напреевко, Л. В. Животовська, Н. Ю. Петрина, Л. В. Рахман, *Наркологія, Здоров'я, Київ* (2011).
17. J. L. Parai, S. Kodikara, C. M. Milroy, et al., "Alcoholism and the Armani-Ebstein lesion," *Foren. Sci. Med. Pathol.*, **8**, No. 1, 19-22 (2012).
18. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва (2005).
19. А. В. Гудков, Д. В. Титов, А. В. Царева и др., *Способ моделирования гиперактивного мочевого пузыря*, Патент РФ № 2496148, опубл. 20.10.2013.
20. Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко, *Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat*, Издатель Е. К. Папакица, Донецк (2006).
21. И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк, *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте*, Вища шк., Київ (1983).
22. В. О. Ахполова, *Особенности развития почечных проявлений свинцовой интоксикации у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза*, Автореф. ... канд. мед. наук (2011), <http://dis.podelise.ru/text/index-41893.html>