

А.К. Бортникова, Т.И. Панова

СУТОЧНЫЙ МОНИТОРИНГ СОДЕРЖАНИЯ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ У АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ КРЫС

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Реферат. Алкогользависимым крысам с выраженной кетонурией вечером, в 17.00 час, вводили димеркаптопропансульфонат натрия, который нейтрализует кетоновые тела. Затем на ночь убрали из клеток поилки с алкоголем. На следующие сутки, в 9.00 час, поилки с алкоголем возвращали в клетку. С 9.00 час до 17.00 час ежедневно регистрировали уровень кетонурии и уровень потребления 10 % этанола в условиях свободного выбора питья между чистой водой и алкоголем. Самый низкий уровень кетоза наблюдали в 9.00 час утра, после вынужденной ночной алкогольной депривации. Всего за один утренний час, с 9.00 час до 10.00 час, крысы выпивали алкоголя больше всего: третью часть ($2,2 \pm 0,2$ мл/100 г веса, ДИ [2,1-2,5]) от всего суточного потребления ($6,1 \pm 0,3$ мл/100 г веса, ДИ [5,6-6,7]), $p < 0,01$. Через 1-2 часа после потребления такого большого количества алкоголя количество кетоновых тел в организме возрастало и сохранялось на постоянном уровне целый день, до 17.00 час. С ростом кетоза уменьшалось потребление алкоголя и тоже оставалось равномерным и стабильным на отметке $0,7 \pm 0,1$ мл/100 г веса /час, ДИ [0,4-0,7], $p = 0,324$. Выявили наличие причинно-следственных отношений между степенью кетонурии и степенью влечения к алкоголю обратно пропорционального характера: чем ниже концентрация кетоновых тел («топливных» молекул для мозга), тем больше влечение к алкоголю (который инициирует синтез кетоновых тел). Делается вывод, что алкогольная зависимость — это витальная зависимость непосредственно от кетоновых тел, аналогично тому, как здоровый мозг «зависит» от глюкозы.

Ключевые слова: алкогользависимые крысы, кетонурия, влечение к алкоголю.

Главным проявлением сформированного хронического алкоголизма является непреодолимое влечение к алкоголю. Влечение к алкоголю практически не поддается купированию. После различного рода терапии, по разным оценкам, у 74-91 % пациентов наблюдаются рецидивы запоев, даже если длительность периодов воздержания была достаточно продолжительной — от полугода до 10 лет [22].

В конце 20 столетия начал формироваться подход к купированию влечения, основанный на химической коррекции. Исходя из понимания, что влечение — это форма поведения, а любое поведение опосредовано нейромедиаторными взаимодействиями, возникли представления, что потенциальными мишенями для лекарственных молекул могут быть различные звенья медиаторных систем мозга: рецепторы, системы обратного захвата медиаторов, системы синтеза и катаболизма молекул медиаторов и т.п. [23]. Свидетельств о существенных нарушениях нейромедиаторного баланса при алкоголизме

накоплено так много, что возникло устойчивое представление, что алкоголизм — это хроническая рецидивирующая болезнь мозга [21]. Но, тем не менее, успехи нейромедиаторной коррекции сегодня пока невелики (по крайней мере, эти методы не стали рутинными).

Другими потенциальными мишенями химической коррекции влечения могут быть разные виды обмена — углеводного, липидного. Обмен веществ также существенно повреждается при алкоголизме и проявляется гипогликемией, кетоацидозом, жировой дистрофией и др. [10, 18, 20]. Поскольку обмен веществ является фундаментом жизнедеятельности клетки, его нарушение влечёт за собой изменение энергетических и пластических функций клеток мозга и общую альтерацию клеток. Функционирование же повреждённых клеток может порождать ненормальные формы поведения, в том числе, патологическое влечение к чему-либо.

Ранее мы сообщали о результатах проводимой нами химической коррекции алкоголизированных крыс. Мы использовали два вида метаболической коррекции: коррекцию гликемии и коррекцию кетоза [2, 3].

Коррекция гликемии заключалась в принудительном длительном, 30-дневном, повышении уровня глюкозы в крови. Исходили из того, что для хронического алкоголизма характерна стабильная гипогликемия. Гипогликемия же оказывает на мозг деструктивное влияние. Лишённые энергии нейроны подвергаются апоптозу [14, 18], что приводит к деградации мозга [12, 19].

Коррекция кетоза заключалась в нейтрализации кетоновых тел. Исходили из того, что хронический алкоголизм сопровождается стойким кетоацидозом [10, 20]. Токсическое действие на мозг оказывает как ацидоз, так и кетоновые тела, особенно ацетон. Проявлениями кетоацидоза являются тошнота, рвота, жажда, головная боль, потеря сознания [10, 13, 15, 17] и даже летальность [7, 11]. В основе этих проявлений лежат химические процессы: повреждения фосфолипидных мембран, изменение третичной структуры белков, нарушение связывания гемоглобина с кислородом и т.д.

По нашим данным, метаболическая коррекция уровня гликемии даёт лучшие результаты, чем коррекция кетоза. Критерием служило уменьшение количества выпитого алкоголя в условиях свободного выбора. Более того, длительное, в течение 30 дней, подавление кетоза

в итоге, к 30 дню, не только не уменьшило, но даже увеличило потребление этанола [3]. Это не согласуется с рекомендациями о полезности проведения лечения кетоацидоза не одиночными приёмами, а целыми курсами, в течение месяца, например, по три семидневных курса с трёхдневными перерывами [6, 7]. Так сформировалась предпосылка рабочей гипотезы о возможном наличии связи между степенью кетоацидоза и степенью влечения к алкоголю. Поэтому возникла необходимость провести более подробный, например суточный, мониторинг, с шагом в один час, степени кетоза и степени влечения к алкоголю, в условиях искусственного моделирования уровня кетоза (как параметра, который задаётся).

Цель работы: изучить влияние степени кетоза на степень влечения к алкоголю в течение суток у алкогользависимых крыс в условиях свободного выбора питья.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 20 крысах-самцах, возраста 12 месяцев, массой 200 г в зимне-весенний период в условиях вивария с принудительной вентиляцией. Исследования проводились в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях». Температура в виварии поддерживалась на уровне 17-22° С, что исключало избыточную жажду. Пища сбалансирована, что тоже позволяло сохранять питьевое поведение на постоянном уровне. Животные содержались по одному в клетке при свободном доступе к пище. Хронический эксперимент состоял из двух этапов.

Первый этап — предварительный — продолжался 90 дней. В течение 90 дней животные подвергались принудительной алкоголизации 10 % раствором этанола. Каждый вечер, в 17.00 час, регистрировали количество выпитого алкоголя и определяли наличие кетоновых тел в моче. Для сбора мочи каждую крысу на несколько минут высаживали в пластиковый контейнер с перфорированным дном. Хотя у интактной крысы частота микций 1-2 в час [9], но, оказавшись в стрессовой ситуации, в непривычной среде (контейнере), крыса, как правило, уринирует практически сразу же — в течение 2-3 минут.

Второй этап — основной — продолжался 3 дня. Животных разделили на 2 группы: экспериментальную ($n = 10$) и контрольную ($n = 10$). В эти 3 дня каждый вечер, в 17.00 час, у каждой крысы сначала определяли количество кетоновых тел в моче, а затем животным экспериментальной группы перорально из шприца без иглы вводили 1 мл 4,2 % раствора препарата унитиола, который нейтрализует кетоновые тела, а животным контрольной группы — 1 мл 0,9 % NaCl. Затем из клеток убирали поилки с этанолом, но помещали поилки с чистой питьевой водой. На следующий день, утром, в 9.00 час, у крыс сначала снова определяли степень кетонурии, а затем возвращали в клетку поилку с этанолом.

При этом поилка с чистой водой тоже оставалась в клетке, то есть животным в течение дня была предоставлена свобода выбора питья. Степень кетонурии и количество выпитого алкоголя регистрировали каждый час: в 9.00, 10.00, 11.00, 12.00, 13.00, 14.00 15.00, 16.00, 17.00 часов.

В качестве источника унитиола использовали фармпрепарат Зорекс («Фарма Старт», Киев). Унитиол, или димеркаптопропансульфонат натрия — донатор сульфгидрильных (тиоловых) групп. С помощью двух активных сульфгидрильных групп он связывается с кислородом С=О групп кетоновых тел прямо в периферической крови, превращая их в нетоксичные соединения. Унитиол относится к группе антидотов, рекомендуется для подавления алкогольного (похмельного, абстинентного) кетоацидоза, устранения тошноты, головной боли и пр. [6]. Использовали дозировки, рекомендованные производителем (10,5 мг/кг в сутки).

Для выявления кетоновых тел в моче использовали тест-полоски *Citolab* («Фармаско», Украина). На бумагу тест-полосок нанесен нитропруссид натрия, при взаимодействии с которым кетоновые тела дают красно-фиолетовое окрашивание. Интенсивность окрашивания меняется в зависимости от концентрации кетоновых тел. Для оценки результатов использовали шкалу, предлагаемую производителем:

«-» — нет кетонов;

«±» — концентрация кетонов до 5 мг/дл (до 0,5 ммоль/л);

«+» — концентрация кетонов 6-15 мг/дл (0,6-1,5 ммоль/л);

«++» — концентрация кетонов 16-40 мг/дл (1,6-4,0 ммоль/л);

«+++» — концентрация кетонов 41-100 мг/дл (4,1-10 ммоль/л).

При обработке результатов экспериментов использовали пакет *MedStat* [5].

Так как распределение значений объёма выпитого раствора этанола отличалось от нормального, то были использованы непараметрические критерии сравнения: сравнение центров связанных выборок с использованием двустороннего критерия, Т-критерия Вилкоксона, ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, в случаях выявления статистически значимых различий между группами проводилось попарное сравнение с использованием критерия Данна. Для представления этих данных в работе приводится значение медианы объёма выпитой жидкости в пересчёте на 100 г веса животного — М (мл/100 г) и ошибка медианы — m (мл/100 г).

Качественным показателям уровня кетонов в моче были присвоены категории от 0 до 5. Для представления этих данных в работе приводится частота встречаемости соответствующего уровня кетонурии (%).

Результаты и их обсуждение

К окончанию первого этапа, т.е. к окончанию принудительной алкоголизации каждая крыса в сутки выпивала алкоголя по $6,3 \pm 0,2$ мл / 100 г веса, ДИ [6,0-6,7].

Степень кетонурии к окончанию алкоголизации была такой: у четырёх крыс «+++», у четырнадцати крыс «++», у двух крыс «+».

На втором этапе животные были распределены по группам равномерно: и в экспериментальную, и в контрольную группы отобрали по две крысы с кетонурией «+++», по семь крыс с кетонурией «++» и по одной крысе — с кетонурией «+».

В экспериментальной группе на втором этапе, в условиях свободного выбора, количество выпитого алкоголя оставалось примерно таким же, как к окончанию принудительной алкоголизации: $6,1 \pm 0,3$ мл / 100 г веса против $6,3 \pm 0,2$ мл / 100 г веса ($p > 0,134$) (табл. 1), несмотря на то, что на этом этапе животные потребляли ещё и воду. За счёт потребления воды общее суточное количество питья (вода + алкоголь) выросло до $7,1 \pm 0,3$ мл / 100 г веса, ДИ [6,4-7,8].

Статистически значимо больше всего алкоголя, практически третью часть всей дневной нормы, животные экспериментальной группы потребляли всего за один утренний час: с 9.00 час до 10.00 час, т.е. в первый час после возвращения поилки с этанолом в клетку. Среднее потребление алкоголя в этот час составило $2,2 \pm 0,2$ мл / 100 г веса, ДИ [2,1-2,5] — против $6,1 \pm 0,3$ мл / 100 г веса, ДИ [5,6-6,7] за целый день ($p < 0,01$) (табл. 1). Очевидно, что такое обильное питьё алкоголя в этот час не могло быть спровоцировано накопленной жаждой, поскольку всю ночь в клетках находилась чистая питьевая вода. В последующие 7 часов, с 10.00 час до 17.00 час, количество потреблённого алкоголя в час оставалось примерно одинаковым, на уровне $0,7 \pm 0,1$ мл / 100 г веса / час ДИ [0,4-0,7]. При проведении рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса обнаружено, что различия между потреблением в эти часы не являются статистически значимыми ($p = 0,324$).

Уровень кетонурии у животных экспериментальной группы за весь трехдневный период второго этапа был минимальным утром, в 9.00 час (рис. 1): в 84% случаев кетоновых тел в моче вообще не было («-»), в 13% случаев их концен-

трация была минимальная, до 0,5 ммоль/л («±»). Очевидно, что такое снижение уровня кетонов происходило под влиянием унитиола, введенного накануне вечером. Это ожидаемый результат, согласно инструкции к препарату. Снижение было разной степени выраженности: чаще всего на три пункта (с «+++» до «-»), иногда на два пункта (с «+++» до «+» и с «+» до «-»), один раз зафиксировано снижение на четыре пункта (с «+++» до «-»).

Но после помещения поилки с алкоголем в клетку и потребления этого алкоголя крысами количество кетоновых тел возрастало. Максимальное увеличение наблюдалось в 10.00 час и 11.00 час, т.е. после максимального потребления алкоголя. Прирост кетонурии за один час, с 9.00 час до 10.00 час, в 77% случаев составил один пункт или даже два пункта — в 23% случаев. Прирост с 10.00 час до 11.00 час был тоже существенным: на один пункт в 67% и на два пункта — в 33% случаев. Прирост с 11.00 час до 12.00 час был минимальный: в 33% случаев — на один пункт, а в 77% случаев — прироста не было. А затем, в течение последующих часов дня, выраженность кетонурии оставалась стабильной, без существенной динамики. Почасовая динамика выраженности кетонурии представлена на рисунке 1.

Изменения у контрольных животных, не получавших унитиол, были следующими.

Количество выпитого алкоголя на втором этапе, в условиях свободного выбора, не изменилось и было таким же, как и к окончанию принудительной алкоголизации: $6,1 \pm 0,1$ мл / 100 г веса против $6,3 \pm 0,2$ мл / 100 г веса ($p = 0,431$) (табл. 1).

В течение дня потребление алкоголя было примерно равномерным: при проведении рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса не выявлено статистически значимых отличий, $p = 0,999$ (табл. 1).

Уровень кетонурии в течение дня у контрольных крыс был постоянным. Показательно, что на протяжении трех дней второго этапа эксперимента у трёх контрольных крыс, как и у экспериментальных, в 9.00 час кетонурия была меньше, чем в другие часы, на один пункт. Но уже через час после возвращения поилки в клетку, т.е. в 10.00 час, кетонурия у этих трёх животных увеличивалась на один пункт и сохранялась на таком уровне в течение всего последующего дня.

Итак, мы видим, что уровень кетонурии у алкоголизированных животных не сохраняется в течение суток на постоянном уровне, но меняется очень быстро.

Есть основание полагать, что степень кетонурии у крысы отражает степень кетонемии в течение последних максимум 30 минут. Мы исходили из анализа анатомо-физиологических параметров мочеобразования у крысы. Так, у крысы очень высокая скорость клубочковой фильтрации: $18,57 \pm 0,483$ мл/час/100 г [1] (для сравнения: у человека всего 9,4-10,7 мл/час/100 г). Поэтому у крысы весь объём плазмы (около 8 мл)

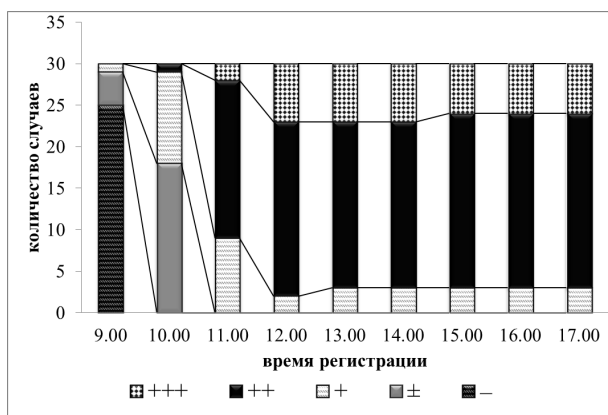


Рис 1. Почасовая динамика выраженности кетонурии в трёхдневный период у десяти алкоголизированных крыс экспериментальной группы.

Таблица 1. Суточная динамика потребления алкоголя алкоголизированными крысами в течение трехдневного эксперимента

Время суток (интервал), час	Количество выпитого алкоголя, мл/100 г, $M \pm m$	
	Эксперимент, n=30	Контроль, n=30
10.00 (09.00-10.00)	2,2 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,1
11.00 (10.00-11.00)	0,7 $\pm$ 0,1*	0,8 $\pm$ 0,1
12.00 (11.00-12.00)	0,7 $\pm$ 0,1*	0,8 $\pm$ 0,1
13.00 (12.00-13.00)	0,7 $\pm$ 0,1*	0,9 $\pm$ 0,1
14.00 (13.00-14.00)	0,6 $\pm$ 0,1*	0,9 $\pm$ 0,1
15.00 (14.00-15.00)	0,4 $\pm$ 0,1*	0,8 $\pm$ 0,1
16.00 (15.00-16.00)	0,4 $\pm$ 0,1*	0,9 $\pm$ 0,1
17.00 (16.00-17.00)	0,7 $\pm$ 0,1*	0,8 $\pm$ 0,1
Суммарное потребление (09.00-17.00)	6,1 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 0,1
Суточное потребление этанола по окончании 1-го этапа	6,3 $\pm$ 0,2	

Примечание: * - статистически значимое отличие внутри одной группы, по сравнению с показателем на 10.00 час (09.00-10.00).

фильтруется в почечных клубочках очень быстро: всего за 13 минут. Но при этом у крысы относительно малый объём мочевого пузыря: 0,2 мл [4]. Иными словами, мочевой пузырь крысы способен вместить в себя всего лишь одиннадцатую часть суточного диуреза (суточный диурез крысы около 2,5 мл, или 0,05 $\pm$ 0,004 мл/час/100 г [1]). Для сравнения: у человека мочевой пузырь вмещает 200-400 мл, т.е. примерно четвертую-седьмую часть суточного диуреза. Поэтому частота мочеиспусканий у крысы тоже достаточно высока: 1-2 раза в час.

Следовательно, можно заключить, что после обильного потребления алкоголя в утренние часы уровень кетоновых тел в крови менялся очень быстро, в течение не более одного часа. А поскольку кетоновые тела не задерживаются в периферическом кровотоке надолго (циркулируют всего несколько минут, а затем быстро либо поглощаются тканями, либо выводятся почками в мочу), не депонируются нигде в организме, то становится понятным, что их резкие, быстрые колебания в течение суток вызваны изменением скорости их продукции.

Продукция кетоновых тел осуществляется в печени двумя путями: либо из свободных жирных кислот в ходе их неполного окисления (в этом случае образуется много свободных протонов, и тогда кетоз сопровождается ацидозом — кетоацидозом), либо из ацил-КоА, образующегося в избытке и не утилизирующегося в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса).

Первый путь более инертный, требует времени, так как утилизация триглицеридов из жирового депо с расщеплением их до свободных жирных кислот, начинается не сразу, инициируется нехваткой в организме «топливных» молекул глюкозы. Кетоновые тела используются клетками организма, в том числе клетками мозга, в качестве энергетического субстрата. При полном окислении бета-оксибутират даёт 26 молекул АТФ, что меньше, чем при окислении глюкозы (36 молекул).

Второй путь более лабильный и быстрый, так как зависит только от сиюминутной ситуации, сложившейся в данный момент в гепатоците, а именно: от количества ацетил-КоА, из которого синтезируются кетоновые тела. Избыток же ацетил-КоА после приёма алкоголя создаётся в гепатоците по двум причинам. Во-первых, сама молекула этанола метаболизирует сначала до ацетальдегида, а потом до ацетил-КоА. Во-вторых, фермент алкогольдегидрогеназа, метаболизирующий этанол, в качестве кофермента активно использует НАД, поэтому соотношение НАД/НАДН смещается в сторону НАДН, дефицит же НАД приводит к снижению активности ферментов, которые используют НАД в качестве кофермента. Такими ферментами являются ферменты цикла трикарбоновых кислот. Поэтому ацетил-КоА не может полностью утилизироваться в цикле Кребса, но используется для построения кетоновых тел.

С учётом вышесказанного, есть основание полагать, что в данном эксперименте наблюдаемое нами быстрое наполнение кровотока кетоновыми телами после употребления алкоголя крысами было инициировано именно алкоголем, а не гипогликемией, которая при алкоголизме достаточно стабильна (об этом мы сообщали в наших ранних работах [2, 3]).

В пользу нашего предположения говорит и сопоставление фармакодинамики унитиола. Согласно инструкции производителя, действие унитиола заканчивается уже через 8 часов [6]. Мы же наблюдали крайне низкий уровень кетоновых тел (или даже полное их отсутствие) гораздо дольше — и через 16 часов спустя после введения унитиола. Возрастание кетоза началось только после 9.00 часов, т.е. после приёма больших доз алкоголя. Это свидетельствует, что пусковым стимулом для быстрой продукции кетоновых тел служил этанол, а не гипогликемия. Добавим только, что стабильности уровня гликемии способствовало постоянное нахождение кормушек с зерном в клетках: на ночь их не

убирали, то есть не провоцировали острый голод и усиление гипогликемии.

Анализ полученных результатов позволяет утверждать наличие причинно-следственных отношений между двумя процессами: уровнем алкогольного кетоза и уровнем влечения к алкоголю. Причём эти величины обратно пропорциональны друг другу: чем ниже уровень кетоза, тем выше влечение к алкоголю. Основанием для такого суждения служат следующие выявленные нами факты:

1) искусственное подавление кетоновых тел уже через 16 часов приводило к увеличению потребления алкоголя в 2,4 раза (экспериментальные крысы с 9.00 час до 10.00 час выпивали $2,2 \pm 0,2$ мл/100 г, а контрольные крысы в этот же час — всего $0,8 \pm 0,1$ мл/100 г);

2) больше всего алкоголя (более трети суточной нормы) животные выпивали на фоне самого низкого уровня кетоза, с 9.00 час до 10.00 час;

3) потребление большого количества алкоголя (с 9.00 час до 10.00 час) приводило уже через один-два часа к возрастанию уровня кетонурии;

4) после возрастания уровня кетоза (к 11.00 часам) потребление этанола уменьшалось;

5) стабильный уровень кетонурии сопровождался стабильным, равномерным потреблением алкоголя.

Полученные результаты (вместе с данными предыдущих работ [2, 3]) мы предлагаем трактовать следующим образом.

Хорошо известно, что при хроническом алкоголизме развивается такая цепь событий: хроническая гипогликемия → энергетическое голодание мозга → стимуляция образования кетоновых тел → переход мозга с питания глюкозой на питание кетоновыми телами. Мы же предлагаем продлить эту цепочку, добавив сюда ещё несколько звеньев: → мозг становится зависим от кетоновых тел, как питательного субстрата → поэтому при снижении уровня кетоза возникает биологическая потребность пополнить их количество → так возникает желание потребить алкоголь, так как синтез кетоновых тел инициируется этанолом.

Иными словами, точно так же, как здоровый мозг в норме «зависит» от глюкозы, точно так же алкоголизованный мозг зависит от кетоновых тел, как источника питания. Питание кетоновыми телами становится витальной потребностью. Голод, по П.К. Анохину, запускает внешнее звено в канале прямой связи функциональной системы питания — поведенческую реакцию, направленную на поиск и приём пищи. И точно так же, как голод в здоровом мозге запускает витальную поведенческую реакцию, направленную на поиск и приём пищи, точно так голод в алкоголизованном мозге запускает витальную поведенческую реакцию, направленную на поиск и приём алкоголя, который инициирует синтез кетоновых тел.

Таким образом, мы показали, что алкогольная зависимость — это зависимость непосредственно от кетоновых тел, а влечение к алкоголю — это следствие гипокетонемии.

A.K. Bortnikova, T.I. Panova

Diurnal Monitoring of Content of Ketone Bodies in Alcohol Addicted Rats

In the evening at 17:00 alcohol addicted rats with apparent ketonuria were injected with sodium dimercaptopropanesulfonate, which neutralizes ketone bodies. After that drinking cups with alcohol were removed from the cages for the night. Next morning at 9:00 the drinking cups with alcohol were placed back into the cages. Every hour from 9:00 till 17:00 levels of ketonuria and consumption of 10% ethanol were registered. The rats were given a free drinking choice between pure water and alcohol. The lowest level of ketosis was observed at 9:00 a.m. after the forced overnight alcohol deprivation. Just during the first morning hour from 9:00 till 10:00 the rats were drinking the most of the alcohol: one third ($2,2 \pm 0,2$ ml/100 g of weight, CI (confidence interval) [2,1-2,5]) of the daily alcohol consumption ($6,1 \pm 0,3$ ml/100 g of weight, CI [5,6-6,7]), $p < 0,01$. In 1-2 hours after consumption of such large amounts of alcohol the quantity of ketone bodies in the organism increased and stayed at the same level all day long up till 17:00. As ketosis was increasing, the alcohol consumption was decreasing and it also stayed even and stable at the level of $0,7 \pm 0,1$ ml/100 g of weight /hour, CI [0,4-0,7], $p = 0,324$. Inversely proportional cause-effect relations between level of ketonuria and level of compulsion for alcohol were discovered: the lower the concentration of ketone bodies ("fuel" molecules for cerebrum) is, the stronger the compulsion for alcohol (which initiates synthesis of ketone bodies) is. The conclusion is made that alcohol addiction is vital dependence directly on ketone bodies and it is analogous to "dependence" of healthy cerebrum on glucose. (Arch. Clin. Exp. Med. — 2014. — Vol.23, No. 2. — P. 138-143)

Keywords: alcohol addicted rats, ketonuria, compulsion for alcohol.

Г.К. Бортнікова, Т.І. Панова

Добовий моніторинг вмісту кетонових тіл алкогользалежних щурів

Алкогользалежним щурам з вираженою кетонурією ввечері, о 17.00 год, вводили димеркаптопропансульфонат натрію, який нейтралізує кетонові тіла. Потім на ніч прибирали з клітин поїлки з алкоголем. Наступної доби, о 9.00 год, поїлки з алкоголем повертали в клітину. З 9.00 год до 17.00 год щогодини реєстрували рівень кетонурії і рівень споживання 10 % етанолу в умовах вільного вибору пиття між чистою водою і алкоголем. Найнижчий рівень кетоза спостерігали о 9.00 год ранку, після вимушеної нічної алкого-

льної депривції. Усього лише за одну ранішню годину, з 9.00 год до 10.00 год, шури випивали алкоголю найбільше: третю частину ($2,4 \pm 0,3$ мл/100 г ваги) від всього добового споживання ($6,1 \pm 0,3$ мл/100 г ваги, ДІ [5,6-6,7]), $p < 0,01$. Через 1-2 год після споживання такої великої кількості алкоголю кількість кетонів в організмі зростала і зберігалася на постійному рівні цілий день, до 17.00 год. З ростом кетоза зменшувалося споживання алкоголю і теж залишалося рівномірним і стабільним на позначці $0,7 \pm 0,1$ мл/100 г ваги/год, ДІ [0,4-0,7], $p = 0,324$. Виявили наявність причинно-наслідкових відносин між ступенем кетонурії і ступенем потягу до алкоголю зворотно пропорційного характеру: чим нижче концентрація кетонів в організмі («паливних» молекул для мозку), тим більше потяг до алкоголю (який ініціює синтез кетонів). Робиться висновок, що алкогольна залежність — це вітальна залежність безпосередньо від кетонів в організмі, аналогічно тому, як здоровий мозок «залежить» від глюкози. (Арх. клін. експ. мед. — 2014. — Т. 23, № 2. — С. 138-143)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ахполова В.О. Особенности развития почечных проявлений свинцовой интоксикации у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза. Автореф. канд.мед.н. 14.03.03. Патологическая физиология. — 2011, Владикавказ. <http://dis.podelise.ru/text/index-41893.html>
2. Бортникова А.К. Особенности утилизации глюкозы тканями мозга алкоголезависимых крыс / А.К. Бортникова, Т.И. Панова // *Neurophysiology/ Нейрофизиология*. — 2014. — Т. 46, № 3. — С. 229-235.
3. Бортникова А.К. Влечение к этанолу у алкоголизированных крыс и уровень гликемии, выраженность кетоза / А.К. Бортникова, Т.И. Панова // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. — 2014. — № 1 (9). — С. 52-61.
4. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. — К.: Вища школа, 1983. — 383 с.
5. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко // Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006. — 211 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский // М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. — 1206 с.
7. Наркологія / О.К. Напреенко, Л.В. Животовська, Н.Ю. Петрина, Л.В. Рахман / Київ, Здоров'я, 2011. — 208 с.
8. Сиволап Ю.П. К вопросу о рациональном лечении в наркологии / Ю.П. Сиволап // *Наркология*. — 2011. — № 12. — С. 79-81.
9. Способ моделирования гиперактивного мочевого пузыря. Патент РФ № 2496148. / Гудков А.В., Титов Д.В., Царева А.В., Плотников М.Б., Боровская Т.Г. 20.10.2013. Подача заявки 12.05.2012.
10. Alcoholic ketoacidosis and reversible neurological complications due to hypophosphataemia / M.T. Fernández-Lyéz, M.D. García Bargo, M.T. Rivero Luis [at. al] // *Nutr. Hosp.* 2012. — Vol. 27, No. 3. — P. 936-939.
11. Alcoholism and the Armanni-Ebstein lesion / J.L. Parai, S. Kodikara, C.M. Milroy [at. al] // *Forensic. Sci. Med. Pathol.* — 2012. — Vol. 8, No. 1. — P. 19-22.
12. Chen M.H. Alcoholic ketoacidosis coincides with acute Marchiafava-Bignami disease / M.H. Chen, C.A. Cheng // *Am. J. Emerg. Med.* — 2012. — Vol. 30, No. 9. — P. e 7-8.
13. Distel C. Alcohol induced diabetic ketoacidosis exacerbated by an acute respiratory infection with *Klebsiella pneumoniae* / C. Distel, S. Jacobson, P.M. Tille // *Clin. Lab. Sci.* — 2013. — Vol. 26, No. 2. — P. 68-71.
14. Droblenkov A.V. Activation of programmed cell death and degenerative changes of neurons of mesocorticolimbic dopaminergic system as a possible cause of inherited alcohol addiction / A.V. Droblenkov, N.R. Karelinia // *Morfologiya*. — 2012. — Vol. 141, No. 1. — P. 16-22.
15. Dwyer J.B. Ketoacidosis and trace amounts of isopropanol in a chronic alcoholic patient / J.B. Dwyer, K. Tamama // *Clin. Chim. Acta.* — 2013. No. 415. — P. 245-249.
16. 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 / W.A. Koss, R.N. Sadowski, L.K. Sherrill [at. al] // *Brain Res.* — 2012. — No. 1466. — P. 24-32.
17. Ethanol, sugar, acid and coma / H. Meier, S. Gschwend, S. Raimondi [at. al] // *Praxis.* — 2011. — Vol. 100, No. 13. — P. 797-799.
18. Ethanol-induced alterations in fatty acid-related lipids in serum and tissues in mice / Z. Zhao, M. Yu, D. Crabb [at. al] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2011. — Vol. 35, No. 2. — P. 229-234.
19. Jain H. Alcohol induced ketoacidosis, severe hypoglycemia and irreversible encephalopathy / H. Jain, S. Beriwal, S. Singh // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — Vol. 8, No. 11. — P. CS 77-79.
20. Paquot N. Alcoholism, an addiction leading to multiple somatic complications / N. Paquot, J. De Flines, A.J. Sch-Scheen // *Rev. Med. Liege.* — 2013. — Vol. 68, No. 5-6. — P. 272-280.
21. Tabakoff B. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history / B. Tabakoff, P.L. Hoffman // *Pharmacol Biochem Behav.* — 2013. — No. 113. — P. 20-37.
22. Ten-year stability of remission in private alcohol and drug outpatient treatment: non-problem users versus abstainers / J.R. Mertens, A.H. Kline-Simon, K.L. Delucchi [at. al] // *Drug Alcohol Depend.* — 2012. — Vol. 125, No. 1-2. — P. 67-74.
23. Volkow N.D. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications / N.D. Volkow, J.S. Fowler, J. Logan // *JAMA.* 2009. — Vol. 301, No. 11. — P. 1148-1154.

Надійшла до редакції: 05.08.2014