

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ L-КАРНИТИНА В ТЕРАПИИ АЛКОГОЛИЗМА

И. Л. Быков, А. В. Белковец¹

В работе систематизированы и обобщены экспериментальные и клинические данные о роли системы L-карнитина при алкогольной интоксикации у человека и животных. Рассмотрены возможные механизмы защитного действия карнитина при алкогольной патологии.

Ключевые слова: L-карнитин, алкогольная интоксикация, печень, головной мозг

Лечение и профилактика алкоголизма и его осложнений является серьезной проблемой современной медицины. В последнее время особое внимание уделяется поиску средств с потенциальной антиалкогольной активностью среди эндогенных соединений (витамины, аминокислоты, жирные кислоты). Одним из перспективных веществ данной группы является L-карнитин (γ -триметил- β -гидроксипиробетанин; витамин В_т, карнитин), относящийся к естественным метаболитам и играющий важную роль в транспорте длинноцепочечных ацилов жирных кислот в митохондриальный матрикс для β -окисления [7]. Карнитин участвует в переносе среднецепочечных ацил-КоА и ацил-КоА с разветвленной углеводородной цепью из пероксисом в митохондрии, модуляции внутримитохондриального соотношения ацил-КоА/КоА, защите клетки от чрезмерного накопления токсичных эндогенных и экзогенных ацил-КоА [39]. Общий пул карнитина в организме представлен свободным карнитином и его эфирами, образующимися в реакциях, катализируемых карнитинацилтрансферазами [39]. Физиологический уровень карнитина в крови и тканях поддерживается синтезом в печени из предшественников — лизина и метионина и поступлением с пищей [40, 56].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о широком спектре фармакологической активности карнитина, что обусловлено его участием в регуляции метаболизма липидов и углеводов, модуляции окислительного стресса, процессов апоптоза, продукции цитокинов и биосинтеза нейромедиаторов. Высокая клиническая эффективность карнитина и некоторых его производных (ацетил-карнитин, пропионил-карнитин) продемонстрирована при первичных и вторичных синдромах недостаточности карнитина, наследственной патологии обмена веществ, сердечно-сосудистых заболеваниях, дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы, сахарном диабете [26, 32, 38, 57]. Серия исследований посвящена изучению обмена карнитина при алкогольной интоксикации и эффектам экзогенно вводимого карнитина при экспериментальном и клиническом алкоголизме. Запатентовано применение карнитина, а также его производных (ацетил- и пропи-

онил-карнитин) и композиций на основе карнитина с витаминными добавками (тиамин) и жирными кислотами (γ -линоленовой кислота) для лечения алкоголизма [19, 30, 36, 51].

Целью работы явилась систематизация данных литературы, касающихся взаимоотношений системы карнитина и этанола у человека и животных, механизмов защитного действия карнитина при алкогольной патологии, а также обоснование использования карнитина в качестве лекарственного средства при алкоголизме и его осложнениях.

Гомеостаз карнитина при алкогольной интоксикации

Данные о влиянии алкогольной интоксикации на обмен карнитина у человека и животных разнородны, что связано с различными методическими подходами к моделированию экспериментов на животных и подбору репрезентативных групп в клинических исследованиях. Так концентрация свободного, общего, ацил-карнитина, а также суточная экскреция свободного карнитина и его метаболитов с мочой не различались у хронических алкоголиков и здоровых волонтеров [17]. Не отмечено корреляции между концентрацией карнитина и выраженностью жировой инфильтрации в биоптатах печени. Однако в биопсийном материале, полученном из мышечной ткани алкоголиков, уровень свободного и общего карнитина был значительно выше, чем у здоровых испытуемых. Выявленные различия, по-видимому, могли быть обусловлены более высокой концентрацией карнитина в мышечных волокнах I типа, преобладающих в мышцах алкоголиков, чем в волокнах II типа, характерных для здоровых людей.

При сравнении концентраций карнитина в плазме у мужчин-алкоголиков без выраженной патологии печени и больных с подтвержденным результатами клинических и лабораторных исследований алкогольным циррозом печени обнаружены более высокие уровни свободного карнитина и длинноцепочечных ацил-карнитинов в плазме крови алкоголиков без цирроза [21].

В другом исследовании было обнаружено, что концентрация свободного и общего карнитина в плазме крови у алкоголиков при поступлении, а также на 9 – 11-й день дезинтоксикационной терапии не отличалась от значений в контрольной группе [23]. Однако концентрация короткоцепочечных и длинноцепочечных ацил-карнитинов оказалась ниже в период абстиненции, чем при поступлении. В печени больных кон-

¹ Отдел изучения психического здоровья и алкоголизма (зав. — проф. К. Кианмаа) Института здоровья, Хельсинки 00251, РО 33, Финляндия

центрация общего карнитина при поступлении не отличалась от значений после отмены этанола, но была выше, чем у здоровых волонтеров. Характер отмеченных изменений может свидетельствовать об активации биосинтеза карнитина *de novo* и/или повышении мобилизации карнитина и его предшественников из периферических тканей.

У мужчин – алкоголиков с циррозом печени концентрация свободного и общего карнитина, короткоцепочечных, длинноцепочечных ацил-карнитинов в плазме крови была выше, чем у здоровых [20]. В то же время у 61 % больных алкогольной циррозом печени, сочетавшемся с алиментарной дистрофией, отмечено снижение уровня свободного и общего карнитина в плазме крови и в печени [42]. Сообщают и об отсутствии различий в концентрации общего и свободного карнитина, а также ацил-карнитинов в плазме крови у алкоголиков с подтвержденным алкогольным циррозом печени и больных криптогенным циррозом, с тенденцией к повышению уровня ацетил-карнитина [2]. Выявленная в данном исследовании взаимосвязь между активностью γ -глутамилтрансферазы в плазме крови и концентрацией ацетил-карнитина в печени этих больных может свидетельствовать о существенной роли процессов эстерификации карнитина в патогенезе алкогольного цирроза печени.

В одной из первых публикаций, посвященных нарушениям обмена карнитина при алкогольной интоксикации у животных, отмечено увеличение концентрации свободного карнитина, ацетил-карнитина и ацил-карнитина в плазме крови крыс на фоне однократного введения этанола (5 г/кг, в желудок) [8]. Эти изменения сопровождались также увеличением уровня свободного КоА, ацетил-КоА и ацил-КоА в печени животных. Концентрации свободного, общего карнитина и ацетил-карнитина в печени были увеличены, а уровень ацил-карнитина был снижен по сравнению с контролем через 3 ч после введения этанола (3 г/кг, в желудок) [29, 49].

При хронической алкогольной интоксикации (14 недель, жидкая алкогольная диета, 36 % калорий за счет этанола) у крыс отмечалось снижение концентрации свободного карнитина, короткоцепочечных ацил-карнитинов и увеличение уровня ацетил-карнитина и триглицеридов в печени [10]. В исследовании [43] изучалось влияние длительного потребления алкоголя (жидкая алкогольная диета, 57 дней) на гомеостаз карнитина. Было обнаружено увеличение концентрации свободного карнитина, снижение уровня ацил-карнитина и увеличение общей фракции карнитина, а также повышение отношения ацил-карнитин/свободный карнитин в печени крыс. В свою очередь, у крыс Sprague-Dawley, находившихся в течение 56 дней на жидкой алкогольной диете (36 % калорий за счет этанола) наблюдалось значительное снижение уровня общего и свободного карнитина в плазме крови по сравнению с контролем [44]. Однако у мышей линий C 57BL/6J и *db/db* не отмечено влияния хронической алкогольной интоксикации (4 г/кг, 58 – 64 дня) на концентрацию

кислоторастворимой фракции карнитина (коротко-цепочечные ацил-карнитины) в крови, почках, печени, мозге, сердце, селезенке и скелетных мышцах [41].

Изучение влияния алкогольной интоксикации на экскрецию карнитина и его производных показало, что введение этанола в желудок (2 г/кг, 7 дней) крысам повышает экскрецию с мочой общего карнитина, а также короткоцепочечных ацил-карнитинов (ацетил-, пропионил-, бутирил-карнитин), тогда как экскреция свободного карнитина при этом значительно снижается [13]. Было отмечено и соответствующее увеличение экскреции свободных жирных кислот (ацетат, пропионат и бутират), а также органических кислот (метилмалонат, лактат, пируват, β -ОН-бутират). Повышение экскреции короткоцепочечных ацил-карнитинов наблюдалось и у крыс после 2 недель введения в желудок этанола (3 г/кг), однако экскреция свободного, общего карнитина и длинноцепочечных ацил-карнитинов снижалась к 3 неделе алкоголизации без выраженных изменений концентраций в плазме крови и тканях.

У крыс линии Вистар, получавших полноценный белковый рацион, выявлено 50 % увеличение концентрации ацетил-карнитина и общего карнитина в печени, в основном за счет длинноцепочечных ацил-карнитинов [9]. На фоне хронической алкогольной интоксикации (15 % раствор, 4 месяца) концентрация общего карнитина продолжала повышаться в основном за счет его длинноцепочечных ацилов, что также сопровождалось увеличением уровня длинноцепочечных ацил-КоА.

У крыс, находившихся на жидкой алкогольной диете (32 дня, повышающаяся концентрация этанола от 2,5 до 10 %) отмечалось снижение уровня карнитина в плазме крови и среднем мозге по сравнению с контролем, причем экзогенное введение карнитина в дозе 300 мг/кг в сутки предотвращало эти изменения [15].

Увеличение уровня свободного карнитина и ацетил-карнитина было выявлено в плазме крови, сердце, печени крыс, получавших 20 % раствор этанола в дозе 3 г/кг, причем, концентрация длинноцепочечных ацил-карнитинов во всех тканях была снижена, а уровень свободных жирных кислот в плазме крови и тканях увеличен [16].

Интересно, что при алкогольной интоксикации обнаружено наличие прямой зависимости между содержанием карнитина в организме и биодоступностью предшественников его биосинтеза. Показано, что у крыс – самцов Sprague-Dawley, получавших в течение 21 дня жидкую алкогольную диету, концентрация карнитина в сердце не отличалась от контроля, однако у крыс, находившихся на диете, дефицитной по метионину и холину, уровень карнитина в сердце был снижен [18].

Следует подчеркнуть, что алкогольная интоксикация вызывает не только изменения гомеостаза карнитина в организме млекопитающих, но также влияет и на карнитин-зависимые ферментативные реакции. Обнаружено ингибирование окисления жирных кислот на уровне карнитинпальмитоилтрансферазы-I (CPT-I)

in vivo и *in vitro* при хронической алкогольной интоксикации. У крыс, длительное время находившихся на жидкой алкогольной диете (35 дней, 36 % калорий в виде этанола), отмечалось снижение активности СРТ-I и скорости окисления $1\text{-}^{14}\text{C}$ пальмитата в изолированных митохондриях печени, что сопровождалось повышением чувствительности фермента к физиологическим концентрациям малонил-КоА [22]. Снижение активности СРТ-I с пальмитоил-КоА и арахидонил-КоА в качестве субстратов было выявлено и в митохондриях, изолированных из сердца крыс, получавших в течение 42 дней раствор этанола в качестве единственного источника жидкости [37].

Таким образом, алкогольная интоксикация оказывает существенное влияние на гомеостаз карнитина и состояние карнитин-зависимых процессов в организме млекопитающих. Направленность этих изменений во многом определяется длительностью и выраженностью алкоголизации, составом пищи, а также наличием осложнений и сопутствующей патологии. К тому же хроническая алкогольная интоксикация вызывает недостаточность лизина и метионина, основных предшественников биосинтеза карнитина, за счет увеличения потребности организма в липофильных факторах, содержащих метильные группы, снижая, таким образом, их биодоступность для биосинтеза карнитина.

Карнитин и метаболизм этанола

Одним из требований, предъявляемых к препаратам с потенциальной антиалкогольной активностью, является способность влиять на метаболизм этанола. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что карнитин ингибирует окисление этилового спирта как в клеточных системах *in vitro*, так и в экспериментах *in vivo*. Выявлено снижение клиренса этанола из крови и его концентрации в печени у крыс под действием карнитина, причем отмеченный эффект был специфичен и не воспроизводился в экспериментах с применением холина (аналога карнитина, также обладающего липотропными свойствами) [4, 5, 45, 47]. Данные результаты были подтверждены и в других исследованиях. Так, увеличение времени полувыведения этанола на фоне введения карнитина (0,5 % в диете) было продемонстрировано у бройлеров [53], снижение элиминации этанола после введения карнитина (50 мг/кг, внутривенно) обнаружено у крыс [12]. Пр продемонстрирована прямая корреляция между концентрациями карнитина и этанола в крови крыс, получавших жидкую алкогольную диету [27].

Введение карнитина в составе диеты в течение 7 дней перед введением тест-дозы этанола (3 г/кг, 13 % раствор, в желудок) снижало окисление ^{14}C -этанола, без существенного влияния на активность этанол-метаболизирующих ферментов (микросомальная этанол-окисляющая система (МЭОС), каталаза, алкогольдегидрогеназа (АДГ)) в печени крыс [34, 35, 46]. Ингибирование окисления этанола, продукции $^{14}\text{CO}_2$ и наработки ацетальдегида в присутствии карнитина и его производных было продемонстрировано и на изо-

лированных гепатоцитах, причем ацетил-карнитин оказался наиболее эффективным [14]. Данные о значительном снижении окисления этанола под действием карнитина были подтверждены и в экспериментах по исследованию активности АДГ *in vitro*. Показано, что карнитин и ацетил-карнитин обратимо снижают активность АДГ в гомогенатах печени крыс в присутствии НАД⁺ в концентрациях ниже 100 мкМ [48].

Следует отметить, что в единственном исследовании, выполненном на здоровых волонтерах, одновременное внутривенное введение карнитина (3 г в 100 мл физиологического раствора) и алкоголя (красное вино, 0,5 г/кг) существенно не влияло на концентрацию этилового спирта в плазме крови и площади под кривой, однако, значительно снизило концентрацию ацетата в крови и увеличило экскрецию с мочой ацетил-карнитина [1].

Карнитин и поражение органов и систем при алкоголизме

Алкогольное поражение печени

Хроническое потребление алкоголя приводит к патологии различных органов и систем организма млекопитающих. Печень, в силу своей первостепенной роли в обмене этанола, является одним из основных органов – мишеней для этилового спирта. В патогенезе алкогольного поражения печени важную роль играют как прямые токсические эффекты этанола и ацетальдегида, ведущие к нарушениям микроциркуляции, биосинтеза белка, обмена липидов, так и опосредованные механизмы, включая генерацию активных радикалов кислорода, окиси азота, продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β). Алкогольное поражение печени у человека и животных может проявляться в виде стеатоза, алкогольного гепатита или цирроза. Карнитин, благодаря своим липолитическим свойствам уже нашел клиническое применение при патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями липидного обмена. В серии экспериментальных исследований продемонстрирована высокая эффективность карнитина в отношении алкогольного поражения печени, однако механизмы его действия остаются недостаточно изученными.

Показано, что карнитин (0,5 мг/кг) в растворе этанола (4 г/кг) значительно снижал повышенный уровень триглицеридов и общих липидов в печени, концентрацию триглицеридов и активность глутатион-трансферазы в плазме крови у крыс Sprague Dowley [24]. Введение карнитина (250 мг/кг, 3 дня в неделю, в мышцу) снижало выраженность стеатоза, количество очагов некроза и нейтрофильную инфильтрацию печени, активность АЛТ, уровень триглицеридов и холестерина липидов низкой плотности в плазме, концентрацию МДА в плазме и печени крыс линий Wistar и Sprague-Dawley, получавших в течение 6 недель жидкую алкогольную диету [3, 44]. Показано, что карнитин (200 мг/кг) и кофермент Q10 (20 мг/кг) в экспериментах с комбинированным воздействием этано-

ла (20 % раствор в питьевой воде, 30 дней) и гипербарической оксигенацией (2,5 атм., каждые 2 дня) действуют синергично, усиливая эффекты снижения жировой инфильтрации печени, и восстанавливают уровень глутатиона [6].

Известно, что хроническая алкогольная интоксикация вызывает индукцию в печени изоформы CYP2E1 цитохрома P-450, являющейся центральным звеном микросомальной этанол-окислительной системы, участвующей в генерации активных радикалов кислорода. Продемонстрирована роль карнитина в модуляции активности CYP2E1 при экспериментальном алкоголизме. Так, у крыс линии Sprague-Dawley, получавших в течение 3 нед жидкую алкогольную диету (3 % этанол), обнаружено повышение концентрации микросомального белка CYP2E1, экспрессии mRNA CYP2E1 в печени, а также скорости гидроксилирования p-нитрофенола [54]. Назначение карнитина увеличивало концентрацию CYP2E1 в микросомах печени без изменения уровня экспрессии mRNA, что сопровождалось снижением концентрации триглицеридов в ткани печени. Характер выявленных эффектов карнитина в отношении CYP2E1, вероятно, свидетельствует о посттрансляционной стабилизации белковой молекулы цитохрома.

Возможными механизмами действия карнитина при алкогольной патологии печени могут являться активация обменных процессов в печени за счет увеличения генерации АТФ, стимуляция окисления жирных кислот, модуляция продукции цитокинов и других сигнальных молекул макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками. Действительно, в митохондриях, изолированных из печени крыс, получавших этанол (4 г/кг, 6 недель) и карнитин, синтез АТФ протекал более эффективно, чем в митохондриях, полученных от интактных или получавших только этанол животных [28]. К тому же карнитин стимулировал окисление пальмитиновой кислоты и ацетата в митохондриях, изолированных из печени хронически алкоголизированных крыс, и ингибировал продукцию клетками Купффера провоспалительного цитокина TNF- α , играющего патогенетическую роль в развитии алкогольного поражения печени, и снижал повышенный уровень этого цитокина в плазме крови крыс, получавших в течение 10 недель жидкую алкогольную диету [11, 25].

Алкогольное поражение центральной нервной системы

Алкогольная энцефалопатия относится к серьезным осложнениям хронического алкоголизма. В недавних исследованиях продемонстрировано, что карнитин может защищать головной мозг от ишемии, снижать нейротоксичность аммиака, подавлять судорожный синдром, индуцированный пентилентетразолом и другими судорожными соединениями. Полагают, что нейропротекторная активность карнитина может быть связана с его антиоксидантными свойствами, способностью нормализовать энергетический обмен мозга и взаимодействием с ГАМК- и холин-ергическими системами ЦНС. Одним из патогенетических механизмов алкого-

льного поражения ЦНС является накопление токсичных этиловых эфиров жирных кислот (ЭЭЖК), вызывающих нарушение дыхания митохондрий, ингибирование биосинтеза белка, дестабилизацию клеточных мембран. Показано, что карнитин (50 мг/кг, за 1 ч до введения этанола) снижал продукцию ЭЭЖК в печени, мозге и почках, активность синтетазы ЭЭЖК в печени, а также уровень гидроперекисей липидов в печени и мозге крыс, получавших этанол (2 г/кг, в желудок, 1 неделя) [12].

В модели хронической алкогольной интоксикации карнитин (300 мг/кг, ежедневно) препятствовал снижению активности $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ АТФазы в гиппокампе мозга крыс, причем аналогичный эффект отмечался и у животных с синдромом отмены этанола и ассоциировался со снижением частоты индуцированных судорог [15].

Эффективность карнитина в отношении симптомов отмены этанола была продемонстрирована в экспериментах, выполненных на мышах с физической зависимостью от этанола (ингаляция паров этанола 10 дней) [33]. Карнитин (7 % в диете) не оказывал существенного влияния на метаболизм этанола, но значительно снижал повышенный уровень триглицеридов в печени, выраженность симптомов отмены этанола, а также летальность животных.

Ацетил-карнитин, эндогенный метаболит карнитина с выраженной холинергической активностью, предотвращал нарушения таламо-кортикальной передачи в мозге, нормализовал обмен глутатиона и снижал выраженность перекисного окисления липидов в головном мозге и печени антенатально алкоголизированных животных [50, 52]. У предпочитающих этанол крыс, находившихся в условиях свободного выбора этанола или воды (10 % раствор этанола, среднесуточное потребление этанола — 7,5 г/кг), ацетил-карнитин (200 мг/кг, 2 раза в сутки, в желудок) значительно снижал потребление раствора алкоголя и увеличивал потребление воды. При синдроме отмены этанола, индуцированном введением 20 % этанола в течение 4 дней в дозе 9–15 г/кг в сутки, ацетил-карнитин (125 мг/кг, внутрибрюшинно) снижал выраженность тремора [31].

Следует отметить, что ацетил-карнитин оказался эффективен и в предотвращении нарушений со стороны ЦНС у больных хроническим алкоголизмом. Показано, что применение ацетил-карнитина (2 г/кг, 90 дней) значительно улучшало память и устраняло эмоциональные нарушения у хронических алкоголиков [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведенных в настоящем обзоре данных литературы свидетельствует о существенных нарушениях гомеостаза карнитина при алкогольной интоксикации. Выявленные положительные метаболические и функциональные эффекты карнитина и его производных при алкогольном поражении печени и головного мозга могут служить основой для дальнейшего целенаправленного изучения механизмов действия этого

соединения и обоснования его клинического применения в терапии алкоголизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Adamo, N. Silipranidi, F. DiLisa, et al., *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, **12**(5), 653 – 654 (1988).
2. P. Amodio, P. Angeli, C. Merkel, et al., *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **28**(9), 619 – 626 (1990).
3. I. H. Bahcecioglu, A. Demir, B. Ustundag, et al., *Med. Sci. Res.*, **27**(7), 475 – 478 (1999).
4. R. Berger and D. S. Sachan, *Nutr. Rep. Int.*, **34**, 153 – 157 (1986).
5. R. Berger and D. S. Sachan, *J. Nutr. Biochem.*, **2**, 382 – 386 (1991).
6. A. Bertelli, A. Cerrati, L. Giovannini, et al., *Drugs Exp. Clin. Res.*, **19**(2), 65 – 68 (1993).
7. L. L. Bieber, *Annu. Rev. Biochem.*, **57**, 261 – 283 (1988).
8. C. H. Bode, E. Stahler, H. Kono and H. Goebel, *Biochem. Biophys. Acta.*, **210**, 448 – 455 (1970).
9. C. Bode, H. Kono, and J. C. Bode, *Physiol. Chem.*, **359**(10), 1401 – 1406 (1978).
10. C. H. Bode, B. Brauner, E. Lachenmaier, and J. C. H. Bode, *Biomedical and social aspects of alcohol and alcoholism*, K. Kuriyama, A. Takada and H. Ishi Ed., 709 – 712 (1988)
11. I. Bykov, H. Jarvelainen and K. Lindros, *Alcohol and Alcoholism*, **38**, 400 – 406 (2003).
12. V. Calabrese and V. Rizza, *Neurochem. Res.*, **24**(1), 79 – 84 (1999).
13. V. Calabrese and V. Rizza, *Alcohol*, **19**(2), 169 – 176 (1999).
14. Y. S. Cha and D. S. Sachan, *Alcohol*, **12**(3), 289 – 94 (1995).
15. R. Corbett and B. E. Leonard, *Neuropharm.*, **23**(2B), 269 – 271 (1984).
16. E. De la Morena, E. J. Berlanas, and C. Gomez, *Clin. Therap.*, **10**(6), 672 – 677 (1988).
17. C. De Sousa, N. W. Y Leung, R. A. Chalmers, and T. J. Peters, *Clin. Sci.*, **75**, 437 – 440 (1988).
18. H. Dodd and R. L. Shorey-Kutschke, *Alcohol*, **4**(5), 395 – 399 (1987).
19. A. Fassi and C. Cavazza, Патент США 6255345 (1999).
20. R. Fuller and C. L. Hoppel, *Hepatology*, **3**(4), 554 – 558 (1983).
21. R. K. Fuller and C. L. Hoppel, *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.*, **12**(5), 639 – 642 (1988).
22. M. Guzman and J. Castro, *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, **14**(3), 472 – 477 (1990).
23. P. Harper, D. Schmidt, R. Hultcrantz, and G. Cederblad, *Eur. J. Gastroent. Hepatol.*, **5**, 177 – 181 (1993).
24. E. A. Hosein and B. Bexton, *Biochem. Pharmacol.*, **24**(20), 1859 – 1863 (1975).
25. K. Katsumata, *J. Vitaminol.*, **16**, 249 – 252 (1970).
26. G. S. Kelly, *Altern. Med. Rev.*, **3**, 345 – 360 (1998).
27. S. B. Kim, and D. S. Sachan, *J. Am. Coll. Nutr.*, **13**, 338 – 343 (1994).
28. S. B. Kim, S. J. Kim, and Y. S. Cha, *FASEB J.*, **16**, 248 – 249 (2002).
29. J. Kondrup and N. Grunnet, *Biochem. J.*, **132**(3), 373 – 379 (1973).
30. B. E. Leonard, *Alcohol and Alcoholism*, **19**(2), 97 – 99 (1984).
31. N. G. Mangano, G. Clementi, G. Costantino, et al., *Drugs Exp. Clin. Res.*, **26**(1), 7 – 12 (2000).
32. B. Marriage, M. T. Clandinin, and D. M. Glerum, *J. Am. Diet. Assoc.*, **103**, 1029 – 1038 (2003).
33. C. A. Murad, S. J. Begg, P. J. Griffiths, and J. M. Littleton, *Br. J. Exp. Pathol.*, **58**(6), 606 – 615 (1977).
34. R. L. Mynatt and D. S. Sachan, *Biochem. Arch.*, **8**, 345 – 353 (1992).
35. R. L. Mynatt, *Diss. Abstr. Int.*, **52**(12), 6324-B (1992).
36. E. Park and D. S. Sachan, *Biochem. J.*, **15**(330), 217 – 224 (1998).
37. S. L. Parker, J. A. Thomson, and R. C. Reitz, *Lipids*, **9**(8), 520 – 525 (1974).
38. J. W. Pettegrew, J. Levine, and R. J. McClure, *Mol. Psychiatry*, **5**, 616 – 632 (2000).
39. R. R. Ramsay, *Biochem. Soc. Trans.*, **28**, 182 – 186 (2000).
40. C. J. Rebouche and H. Seim, *Annu. Rev. Nutr.*, **18**, 39 – 61 (1998).
41. A. S. Reddi, G. N. Jyothirmayi, C. B. Leevy, et al., *Alcohol and Alcoholism*, **25**(2 / 3), 137 – 141 (1990).
42. D. Rudman, C. W. Sewell, and J. D. Ansley, *J. Clin. Invest.*, **60**, 716 – 723 (1977).
43. D. Sachan and T. H. Rhew, *Nutr. Rep. Int.*, **1983**(6), 1221 – 1226 (1982).
44. D. S. Sachan, T. H. Rhew, and R. A. Ruark, *Am. J. Clin. Nutr.*, **39**(5), 738 – 744 (1984).
45. D. S. Sachan and R. Berger, *Alcohol*, **4**(1), 31 – 35 (1987).
46. D. S. Sachan, *Current concepts in carnitine research.*, FL: CRC Press, Boca Raton (1992).
47. D. S. Sachan and R. Berger, *Biochem. Arch.*, **9**(2), 141 – 146 (1993).
48. D. S. Sachan and Y. S. Cha, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **203**(3), 1496 – 1501 (1994).
49. D. S. Sachan, A. M. Yatim, and J. W. Daily, *J. Am. Coll. Nutr.*, **21**, 233 – 238 (2002).
50. M. Santarelli, A. Granato, A. Sbriccoli, et al., *Brain Res.*, **698**(1 – 2), 241 – 247 (1995).
51. G. Scapagnini and C. Cavazza, Патент США 4602039 (1994).
52. G. Scapagnini, A. Ravagna, R. Bella, et al., *Int. J. Tissue React.*, **24**, 89 – 96 (2002).
53. M. O. Smith, Y. S. Cha, and D. Sachan, *Comp. Biochem. Physiol.*, **109A**(1), 177 – 180 (1994).
54. H. Tainaka, T. Naito, N. Murayama, Y. Yamazoe and R. Kato, *R. Biol. Pharm. Bull.*, **16**(12), 1240 – 1243 (1993).
55. E. Tempesta, R. Troncon, L. Janiri, et al., *Int. J. Clin. Pharm. Res.*, **10**(1 / 2), 101 – 107 (1990).
56. F. M. Vaz and R. J. A. Wanders, *Biochem. J.*, **361**, 417 – 429 (2002).
57. S. C. Winter and N. R. Buist, *Am. Heart J.*, **139**, S63 – S69 (2000).

Поступила 01.12.03

SUBSTANTIATION OF THE USE OF L-CARNITINE FOR THE TREATMENT OF ALCOHOLISM

I. L. Bykov and A. V. Belkovets

Mental Health and Alcohol Research Department, National Public Health Institute, 00251 Helsinki, PO 33, Finland

Available experimental and clinical data on the role of the L-carnitine system in the organism of mammals in the state of alcohol intoxication are summarized. Possible mechanisms of the protective action of L-carnitine in cases of alcohol injury are considered.