

2008, №5

2740

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ В СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЕ КРЫС В ДИНАМИКЕ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

¹Лелевич С.В., ²Бородинский А.Н.

¹Гродненский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80

²Институт фармакологии и биохимии НАН, Республика Беларусь

Проведено экспериментальное исследование функционального состояния процесса гликолиза и пентозофосфатного пути в скелетной мускулатуре крыс при алкогольном абстинентном синдроме (AAC). AAC моделировали по методу Majchrowich. Выявлены нарушения функционирования основных путей метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре, носящие стадийный характер с максимумом отклонений через 1 сутки и с повторным проявлением через 7 суток после отмены этанола. Полученные данные о нарушениях энергетического метаболизма в скелетной мускулатуре будут способствовать оптимизации существующих в настоящее время подходов к купированию проявлений AAC и позволяют осуществлять целенаправленную коррекцию метаболических нарушений при алкоголизме.

Алкогольный абстинентный синдром (AAC) занимает важное место в клинике алкоголизма. Современные представления о патогенетических механизмах AAC неразрывно связаны с пониманием патогенеза алкоголизма как болезни. Проявление признаков AAC свидетельствует о развернутой стадии заболевания и сопровождается как центральными нарушениями, так и метаболическими изменениями в периферических органах и тканях [9, 11]. Известно, что синдром отмены этанола имеет непосредственное отношение к развитию алкогольного поражения сердца [3, 6, 7]. Повреждение миокарда при алкогольной интоксикации и в постинтоксикационный период приводит к нарушениям его метаболизма и развитию сердечной недостаточности. Поражение сердца при хронической алкогольной интоксикации, а также в динамике AAC, вероятно, связано с повреждающим действием алкоголя на субклеточные структуры, ферментные системы миокарда, сопровождающимся белковой и витаминной недостаточностью [3, 7, 12].

Поражения скелетной мускулатуры встречаются приблизительно в 40–60% случаев при алкогольной интоксикации и в постинтоксикационный период, являясь отдельным и важным компонентом алкогольной болезни [2, 5]. Одним из таких проявлений является алкогольная миопатия [8], которая сопровождается миоглобинурией, а также выраженным электромиографическими, гистологическими и метаболическими изменениями.

Имеются данные о нарушении углеводно-энергетического обмена в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации, а также в период отмены этанола. Выявлены нарушения функционирования гликолиза и содержания гликогена в скелетной мускулатуре крыс при продолжительном назначении алкоголя [13]. Длительное введение этанола (10 нед, 15 г / кг / день) сопровождается ингибированием активностей пируваткиназы и лактатдегидрогеназы в мышечной ткани крыс [14].

С учетом всего вышесказанного представилось важным исследовать функциональное состояние основных путей метаболизма глюкозы в динамике ААС.

Цель работы заключалась в изучении функционального состояния некоторых путей метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре, а также уровня ряда регуляторных показателей углеводного обмена в сыворотке крови крыс в разные периоды ААС. В исследовании решались следующие задачи: изучить активности основных ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути (ПФП) в скелетной мускулатуре крыс при ААС; определить уровни субстратов углеводного обмена в мышечной ткани экспериментальных животных при алкогольной абstinенции; изучить концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови крыс в динамике ААС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работы были проведены на 32 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г, которые находились на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. ААС моделировали по методу Majchrowich в модификации А.Х. Абдрашитова и соавт. [1]. Животные были разделены на пять групп. Особи 1-й группы (контроль) внутрижелудочно (в / ж) получали 0,9%-ный раствор NaCl 2 раза в сутки. Крысам 2-й–5-й групп в / ж вводили 25%-ный раствор этанола в дозе 5 г / кг массы тела 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч на протяжение 5 суток. Животных 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп декапитировали через 3 часа, затем через 1, 3 и 7 суток соответственно после последнего введения этанола.

Определяли активность гексокиназы (ГК), фософруктокиназы (ФФК), пируваткиназы (ПК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Была исследована активность основных ферментов ПФП — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ), транскетолазы (ТК), а также определено содержание основных субстратов углеводного обмена — глюкозы, глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), пирувата, лактата, гликогена и пентоз по схемам, описанным в предыдущих работах [4]. В сыворотке с использованием глюкозооксидазного метода определяли концентрацию глюкозы. Уровень инсулина в крови устанавливали методом радиоиммуноанализа [4].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы статистического анализа Statistica 7.0 с использованием непараметрических методов. Данные выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 процентили). Для сравнения исследуемых показателей в соответ-

ствующих
Уитни. Дс

РЕЗУЛЬТ

В резу-
были зафи-
основных и
тальных ж-
лась акти-
(на 34%) (а
выявлено .
лось рост
2-й группы
кемии и сн-
изменения
ционирова-
стически з
менной ак-

Формиро-
щения алко-
гольной
функциони-
рующей
активности
ми у особе-
нных значе-
ний активность
Направлен на
функциональную
практическую
интоксикацию
шала не только
группы. Аналогичная
являлась и в
Содержанием
и аналогичным
был ниже крити-

В функции сравнений активности 3-й группы (см. табл. 1) при этом

Одной из
является от
в сыворотке
чиваются, и
и составляе-

ствующих экспериментальных группах использовали критерий Манна–Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате форсированной алкогольной интоксикации во 2-й группе были зафиксированы некоторые изменения функционального состояния основных путей метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре экспериментальных животных. У особей данной группы статистически значимо снижалась активность ГК (на 38%), ПК (на 21%) и содержание гликогена (на 34%) (табл. 1, 2). В то же время в данных экспериментальных условиях выявлено увеличение активности ЛДГ (на 47%), что логично сопровождалось ростом концентрации лактата (табл. 2). В мышечной ткани крыс 2-й группы повышалось содержание глюкозы на фоне стабильного уровня гликемии и сниженного содержания инсулина в крови (табл. 1). Определенные изменения при форсированной алкогольной интоксикации происходили в функционировании ПФП. Активность ТК у животных 2-й группы была статистически значимо снижена (на 43%) в сравнении с контролем при неизменной активности дегидрогеназ ПФП и уровня пентоз.

Формирование классических признаков ААС спустя 1 сутки после прекращения алкоголизации у 3-й группы приводило к более существенным сдвигам функционирования изученных путей метаболизма глюкозы в мышцах. Активность ГК и ПК в данных условиях увеличивалась в сравнении с таковыми у особей предыдущей экспериментальной группы и достигала контрольных значений (табл. 1). Ниже контрольного уровня регистрировалась активность одного из ключевых ферментов гликолиза — ФФК (на 25%). Направленность других, выявленных при суточной абстиненции, изменений функционального состояния метаболизма глюкозы в мышечной ткани крыс практически соответствовала таковым при форсированной алкогольной интоксикации во 2-й группе. Активность ЛДГ у животных 3-й группы превышала не только контрольный уровень (на 55%), но и таковой у особей 2-й группы. Аналогичная направленность эффектов суточной абстиненции проявлялась и в отношении уровня лактата в скелетной мускулатуре (табл. 2). Содержание данного субстрата было выше контрольных значений на (50%) и аналогичных показателей у крыс 2-й группы. Уровень гликогена при этом был ниже контроля на 43%, а концентрация Г-6-Ф — на 35% (табл. 2).

В функционировании ПФП при суточном ААС были выявлены схожие в сравнении с форсированной алкоголизацией изменения. При стабильных активностях Г-6-ФДГ и 6-ФГДГ скорость транскетоназной реакции у животных 3-й группы была ниже контрольных значений на 46% (табл. 1). Уровень пентоз при этом снижался и составил 56% от аналогичных значений в 1-й группе.

Одной из вероятных причин вышеописанных метаболических нарушений является отклонение от контрольных величин уровней гликемии и инсулина в сыворотке крови (табл. 2). Концентрация глюкозы в крови при этом увеличивается, превышая контроль на 34%, а содержание инсулина падает и составляет 79% от значений 1-й экспериментальной группы (табл. 1).

Таблица 1

*Активность ферментов гликолиза и ПФП (нмоль/мг/мин)
в скелетной мускулатуре крыс в динамике ААС*

Фермент	Экспериментальные группы				
	1-я группа контроль	2-я группа 3 ч	3-я группа 1-е сутки	4-я группа 3-е сутки	5-я группа 7-е сутки
ГК	30,0 (26,2; 35,3)	18,2* (17,3; 20,4)	28,6 (24,8; 29,7)	30,8 (29,7; 32,7)	16,6* (10,7; 20,2)
ФФК	89,3 (86,4; 94,8)	82,4 (79,6; 97,5)	67,1* (60,9; 74,6)	81,9 (77,6; 89,7)	90,1 (83,2; 94,1)
ПК	712,7 (699,1; 729,7)	573,0* (549,6; 588,3)	686,6 (650,7; 707,6)	699,7 (693,0; 714,1)	672,7 (645,4; 694,1)
ЛДГ	406,5 (393,0; 417,0)	597,2* (576,1; 606,3)	631,9* (613,2; 639,6)	435,2 (422,6; 458,1)	431,0 (412,3; 469,3)
Г-6-ФДГ	2,77 (2,50; 3,00)	3,11 (2,97; 3,28)	3,03 (2,91; 3,18)	3,01 (2,86; 3,14)	2,68 (2,46; 2,89)
6-ФГДГ	1,42 (1,26; 1,52)	1,26 (1,23; 1,56)	1,32 (1,19; 1,46)	1,49 (1,43; 1,63)	1,47 (1,43; 1,63)
TK	3,19 (3,05; 3,29)	1,82* (1,74; 1,90)	1,70* (1,59; 1,86)	2,96 (2,73; 3,17)	3,13 (2,73; 3,42)

Примечание: здесь и далее в табл. 2: результаты представлены в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 процентили); * — статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$).

Поражение поджелудочной железы — наиболее частое соматическое осложнение алкоголизма. Механизм его развития связывается, в частности, с прямым токсическим действием этанола и его метаболитов [6]. Кроме того, при хронической алкогольной интоксикации и в постинтоксикационный период угнетается базальное и стимулированное инсулином потребление глюкозы тканями [10]. Известно, что инсулин оказывает прямое положительное ионотропное действие на миокард и, следовательно, нарушение его выработки при ААС имеет непосредственное отношение к развитию алкогольного поражения сердечной мышцы [6].

В наших экспериментах увеличение сроков абstinенции до 3-х суток сопровождалось нормализацией функционирования основных путей метаболизма в скелетной мускулатуре крыс (табл. 1, 2). Одним из возможных объяснений стабилизации функционального состояния гликолиза и ПФП может являться соответствие контрольным значениям изученных регуляторных показателей — гликемии и инсулина в сыворотке животных 4-й группы (табл. 2).

в скле
и ини

Параметр
Глюкоза
Г-6-Ф
Пируват
Лактат
Гликоген
Пентозы
Гликемия
Инсулин

Через
после пре-
ткани экс-
женность.
при суточ-
ПФП (та-
ствие этог
трольной
животных

Обобщ
мо отмети
метаболи-
характер с
ем через 7
рование о

Таблица 1
мин)

	5-я группа 7-е сутки
1	16,6* (10,7; 20,2)
2	90,1 (83,2; 94,1)
3	672,7 (645,4; 694,1)
4	431,0 (412,3; 469,3)
5	2,68 (2,46; 2,89)
6	1,47 (1,43; 1,63)
7	3,13 (2,73; 3,42)

достигнутоыены в виде
статистически значи-

з соматическое
ается, в частно-
литов [6]. Кроме
интоксикацион-
ном потребле-
ет прямое поло-
льно, нарушение
ние к развитию

и до 3-х суток
ных путей мета-
м из возможных
иколиза и ПФП
зученных регу-
отке животных

Таблица 2

Содержание субстратов углеводного обмена
в скелетной мускулатуре (мкмоль/г), уровень глюкозы (ммоль/л)
и инсулина (нмоль/л) в сыворотке крови крыс в динамике ААС

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я группа контроль	2-я группа 3 ч	3-я группа 1-е сутки	4-я группа 3-и сутки	5-я группа 7-е сутки
Глюкоза	5,65 (5,31; 5,85)	7,90* (7,63; 8,38)	6,04 (5,84; 6,16)	5,89 (5,74; 6,03)	5,54 (5,41; 5,82)
Г-6-Ф	0,65 (0,58; 0,72)	0,71 (0,66; 0,78)	0,41* (0,39; 0,46)	0,53 (0,49; 0,64)	0,44* (0,32; 0,52)
Пируват	0,23 (0,17; 0,29)	0,25 (0,21; 0,35)	0,23* (0,17; 0,36)	0,31 (0,19; 0,43)	0,28 (0,21; 0,38)
Лактат	6,43 (6,15; 6,66)	9,04 (8,83; 9,16)	9,46* (9,36; 10,03)	6,61 (6,33; 7,00)	6,31 (5,93; 6,60)
Гликоген	36,6 (34,9; 39,2)	28,0* (20,1; 29,3)	18,5* (17,3; 19,7)	33,9 (28,9; 38,4)	32,7* (26,7; 33,5)
Пентозы	0,48 (0,40; 0,54)	0,45 (0,31; 0,53)	0,26* (0,23; 0,32)	0,41 (0,28; 0,64)	0,47 (0,36; 0,54)
Гликемия	5,00 (4,67; 5,30)	4,87 (4,38; 5,64)	7,00* (6,37; 7,18)	5,02 (4,96; 5,41)	5,09 (4,89; 5,28)
Инсулин	86,5 (78,3; 92,7)	69,9* (66,7; 70,4)	67,3* (60,6; 76,9)	80,1 (74,5; 89,6)	83,8 (77,7; 89,3)

Через 7 суток после прекращения алкоголизации выявлены повторные, после предыдущей нормализации, нарушения углеводного обмена в мышечной ткани экспериментальных животных. Однако необходимо отметить, что выраженность данных нарушений у особей 5-й группы была значительно ниже, чем при суточном ААС. Так, на фоне стабильного функционального состояния ПФП (табл. 1) отмечалось ингибирование активности ГК (на 46%) и вследствие этого падение уровня Г-6-Ф, который составлял 68% от значений контрольной группы. Уровень гликемии и концентрация инсулина в сыворотке животных 5-й группы не отличался от контроля (табл. 2).

Обобщая результаты, полученные в ходе выполнения работы, необходимо отметить следующее. Нарушения функционирования основных путей метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре при ААС носят стадийный характер с максимумом отклонений через одни сутки и повторным проявлением через 7 дней после отмены этанола. Это, несомненно, вносит вклад в формирование общей картины патохимических нарушений при алкоголизме.

Учитывая распространенность поражений мышечной ткани при алкогольной болезни, данные о нарушениях энергетического метаболизма в ней будут способствовать оптимизации существующих в настоящее время подходов к купированию проявлений ААС и позволят осуществлять целенаправленную коррекцию метаболических нарушений при алкоголизме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрашитов А.Х. / А.Х. Абдрашитов, В.П. Листвина, В.П. Нужный и др. // Фармакология и токсикология. 1983. № 6. С. 94–98.
2. Бритван И.Я. / И.Я. Бритван // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89. № 3. С. 141–144.
3. Дзяк В.Н. Алкогольная кардиомиопатия / В.Н. Дзяк, Р.Н. Микунис, А.М. Скупник. — Киев: Здоров'я, 1980.
4. Лелевич С.В. Метаболизм глюкозы в печени крыс при алкогольном абстинентном синдроме // Вопросы наркологии. 2008. № 4. С. 101–107.
5. Моисеев В.С. Алкогольная болезнь: Поражения внутренних органов при алкоголизме / В.С. Моисеев. — М.: Изд-во УДН, 1990.
6. Нужный В.П. / В.П. Нужный, В.Г. Стародворцева, А.Н. Угрюмов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1987. № 2. С. 45–47.
7. Прокурякова Т.В. Фармакология и токсикология психоактивных веществ / Т.В. Прокурякова, В.П. Нужный, В.В. Рожанец // Наркология: национальное руководство. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 134–175.
8. Сидоров П.И. Соматогенез алкоголизма / П.И. Сидоров, Н.С. Ишеков, А.Г. Соловьев. — М.: МЕДпресс, 2003.
9. Степанов Ю.Г. Предикторы соматовегетативных и психотических нарушений при алкогольном абстинентном синдроме и методы их коррекции / Ю.Г. Степанов // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2007. С. 24.
10. Тезиков Е.Б. / Е.Б. Тезиков, В.П. Нужный, Е.В. Савицкая // Фармакология и токсикология. 1987. № 4. С. 60–63.
11. Шамов С.А. Клинические особенности формирования абстинентных и постабстинентных состояний у больных с зависимостью от психоактивных веществ при дифференцированной фармакотерапии / С.А. Шамов // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2007. С. 35.
12. Fatjó F. Upregulation of myocardial L-type Ca^{2+} channel in chronic alcoholic subjects without cardiomyopathy / F. Fatjó, P. Sancho-Bru, J. Fernández-Solà et al. // Alcohol Clin Exp Res. 2007. Jul. 31. № 7. P. 1099–1105.
13. Garriga J. Metabolic effects of ethanol on primary cell cultures of rat skeletal muscle / J. Garriga, J. Fernández-Solá, E. Adanero et al. // Alcohol. 2005. Vol. 35. № 1. P. 75–82.
14. Trounce I. Biochemical and morphological studies of skeletal muscle in experimental chronic alcoholic myopathy / I. Trounce, E. Byrne, X. Dennett // Acta Neurol. Scand. 1990. Vol. 82. № 6. P. 386–391.

Важнейшие со злоупотреблением расходы на расходов автокомпонентов, которые в 16 регионов, расположенных стационарах и медицинских учреждениях, затраты на одного посетителя стационара за год и стационара средними, об

Проблема времени очень актуальна для общества, социальной сферы. Во многих послесловиях с наркома и ее характером последствий изучив все социальные связи между наркоманами, социологи

Важной разработкой

* Работа ментальных