9780

Центральные и периферические метаболические механизмы хронической алкогольной интоксикации

ЛЕЛЕВИЧ С.В. к.м.н., доцент, кафедра клинической лабораторной диагностики и иммунологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь, 230009 Республика Беларусь, г.Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: slelevich@yandex.ru

БАРКОВСКИЙ Е.В. д.б.н., профессор, зав. кафедрой общей химии УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Экспериментально исследовано функциональное состояние ключевых нейромедиаторных систем коры больших полушарий, таламической области, ствола и мозжечка, а также функционирование гликолиза и пентозофосфатного пути в печени и скелетной мускулатуре при хронической алкогольной интоксикации белых крыс. Нейромедиаторные нарушения начинают проявляться уже на ранних сроках алкоголизации (7 суток) и выражаются истощением запасов катехоламинов в коре больших полушарий и стволе мозга. К концу месячного срока алкогольной интоксикации этот эффект распространяется на все изученные отделы ЦНС с наибольшей выраженностью в таламической области и стволе. Нарушения метаболизма глюкозы в печени формируется на 14-е сутки введения этанола и заключаются в торможении начальных реакций гликолиза. К концу месячного срока алкогольной интоксикации этот эффект нарастает наряду с анаэробной переориентацией гликолиза. В мышечной ткани нарушения углеводного обмена проявляются только к 28-суточному сроку введения алкоголя и выражаются в ингибировании отдельных ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути.

Ключевые слова: *алкогольная интоксикация, метаболизм глюкозы, нейромедиаторные системы мозга*

Введение

Общепризнанным фактом считается, что возникновение алкоголизма определяется биологическими, включая генетические, психологическими, а также социальными факторами [12]. Значимость и удельная роль каждого из этих факторов в патогенезе алкогольной болезни активно обсуждается различными специалистами. Прогресс в этом направлении должен основываться на понимании различных эффектов действия алкоголя на организм, представлениях о функциональных и молекулярных механизмах формирования таких явлений, как эйфория, алкогольная мотивация, толерантность и синдром алкогольной абстиненции. Реакция организма на введение этанола зависит, как известно, не только от его концентрации, дозы и длительности введения, но и от биологических особенностей организма, которые обусловлены факторами наследственности, включающей как видовые, так и индивидуальные черты.

Одним из аспектов в изучении алкоголизма является тканевая локализация основных патогенетических звеньев данного заболевания. С этой точки зрения, логично говорить о центральных и периферических механизмах формирования алкоголизма. Такой подход хорошо понятен и обоснован с позиций метаболической концепции генеза алкогольной болезни [2].

Среди тканей, особенно чувствительных к токсическому действию этанола, центральная нервная система (ЦНС) занимает одно из первых мест. Причём, проблема «алкоголь—мозг» имеет несколько аспектов:

- во-первых, важны роль центральных механизмов в возникновении заболевания, их значение в первичных установочных реакциях на алкоголь, синдромах алкогольной мотивации и физической зависимости;
- во-вторых, это целый комплекс церебральных нарушений при алкогольной интоксикации, нервно-психических расстройств на поздних стадиях заболевания. Основу эмоциональных и психических расстройств, вызываемых алкоголем, составляют нарушения нейромедиаторных механизмов мозга [11, 13].

По мнению ряда исследователей [11, 14], ключевая роль в патогенезе формирования алкогольной зависимости принадлежит изменению функционального состояния катехоламиновой системы мозга. Одним из главных звеньев действия этанола является активация высвобождения в синаптическую щель норадреналина и дофамина. Употребление алкоголя в течение длительного времени приводит к существенным изменениям функционального состояния катехоламиновой нейромедиации — дефициту нейромедиаторов, что может служить одной из причин снижения общего тонуса и возбудимости. Приём этанола на этом фоне вновь вызывает усиленный выброс из депо катехоламинов, увеличивая тем самым их концентрацию в синаптической щели, что на короткое время субъективно улучшает состояние индивидуума. Постепенно в качестве компенсации развивается ускоренный син-

Репозиторий ГрГМУ

тез катехоламинов, что, по мнению ряда исследователей [14, 15], служит основой формирования синдрома физической зависимости от алкоголя.

Среди многочисленных висцеральных поражений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводится ведущая роль [9, 10]. Данный орган несет основную нагрузку в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм. Патологический процесс в печени — одно из основных соматических осложнений, возникает в результате непосредственного токсического влияния принимаемого алкоголя, а также инфицирования вирусами гепатита. Кроме этого, печень играет центральную роль в биотрансформации многих ксенобиотиков, в том числе и этанола [5, 9].

Скелетная мускулатура в силу своего значительного удельного веса в организме, несомненно, принимает участие в опосредовании эффектов вводимого в организм этанола. При длительном поступлении данного ксенобиотика развивается хроническая алкогольная миопатия, являющаяся наиболее часто встречающейся клинической формой алкогольной миопатии (40—60%) и проявляющаяся слабостью различных групп мышц, затруднением при ходьбе, болезненными судорогами, потерей массы тела и др. Пациенты теряют при этом до 25—30% мышечной массы, что сопровождается снижением индекса массы тела [1, 5].

Хроническая алкоголизация представляет собой пример одного из наиболее распространённых длительных экзогенных химических воздействий на организм. Комплекс изменений, возникающий при длительном введении этанола, необходимо рассматривать как генерализованную интоксикацию, затрагивающую подавляющее число клеток. Однако большинство данных о нарушениях функционального состояния нейромедиаторных систем получены при длительных сроках экспериментальной алкоголизации (3—8 мес.). Практически отсутствуют сведения о нейромедиаторных нарушениях, а также изменениях функционального состояния углеводного обмена в периферических органах при более коротких сроках введения этанола (до 1 мес.), которые можно рассматривать как субхронические. Очевидно, что именно в этот период происходит трансформация острых эффектов этанола в патохимические отклонения, характерные для хронической алкогольной интоксикации (ХАИ).

Учитывая вклад как центральных изменений, развивающихся при длительном введении алкоголя в организм, так и многочисленные метаболические нарушения в периферических тканях, представилось важным оценить данные механизмы формирования алкогольной интоксикации в сопоставимых экспериментальных условиях.

Целью работы стало исследование нейромедиаторных показателей в некоторых отделах головного мозга, а также параметров углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре крыс в динамике ХАИ.

Материалы и методы исследования

В эксперименте было использовано 70 белых беспородных крыс-самцов массой 180—220 г, находящихся на стандартном рационе вивария. Контрольным особям интрагастрально вводили эквиобъемное количество физиологического раствора хлорида натрия (1-я группа). ХАИ моделировали путём внутрижелудочного введения 25%-ного раствора этанола в дозе 3,5 г/кг 2 раза в сутки в течение 7 (2-я группа), 14 (3-я группа), 21 (4-я группа), а также 28 суток (5-я группа). Декапитация проводилась согласно правилам гуманного обращения с животными, после чего у них быстро извлекали головной мозг, печень и часть скелетной мускулатуры. Одну часть тканей фиксировали в жидком азоте для определения содержания субстратов, а другую использовали для определения активности ферментов. На холоде выделяли кору больших полушарий, ствол, таламическую область и мозжечок для определения содержания нейромедиаторов, а также аминокислот, обладающих нейромедиаторной активностью.

В отделах головного мозга методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли содержание дофамина, гомованилиновой и 3,4-диоксифенилуксусной кислот, норадреналина, 5-окситриптофана, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты, а также ряда нейромедиаторных аминокислот: ГАМК, аспартата, глицина, глутамата и триптофана [3].

В печени высокоспецифичными методами исследовали активности ферментов гликолиза: гексокиназы (ГК) и глюкокиназы (ГЛК), фосфофруктокиназы (ФФК), пируваткиназы (ПК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ); ферментов пентозофосфатного пути: 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и транскелазы (ТК), а также субстратов углеводного обмена: глюкозы, глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), пирувата и лактата. В мышечной ткани определяли весь вышеперечисленный спектр показателей углеводного обмена, кроме ГЛК [4]. В сыворотке крови экспериментальных животных глюкозооксидазным методом исследовали уровень гликемии [5], с помощью стандартных наборов реактивов определяли концентрацию инсулина [5].

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов непараметрической статистики, применяя U-критерий Манна—Уитни. Изменения считались статистически значимыми при $p<0,05$. В качестве дополнительного метода статистической обработки был использован пошаговый дискриминантный анализ.

Репозиторий ГрГМУ

Результаты исследования и их обсуждение

Введение алкоголя в течение 7 суток (2-я гр.) не приводило к существенным изменениям уровней изученных нейромедиаторов и их метаболитов в исследованных регионах головного мозга [8]. В коре больших полушарий животных 2-й группы отмечалось снижение концентрации дофамина (на 29%), а также серотонина (на 68%). В стволе при этом были выявлены снижение уровня дофамина (на 79%), значительный рост концентрации гомованилиновой кислоты (в 5,8 раза), также снижение содержания триптофана (на 44%) в сравнении с контрольной группой. В таламической области в данных условиях отмечалось снижение уровней нейромедиаторных аминокислот: глутамата, аспартата и ГАМК.

При увеличении сроков алкоголизации экспериментальных животных до 14 суток (3-я гр.) в коре больших полушарий были отмечены незначительный рост содержания норадреналина (на 14%; $p<0,05$), а также снижение уровня серотонина (на 57%) и увеличение концентрации триптофана (на 44%) в сравнении с контролем. В стволе головного мозга при введении алкоголя в течение 14 суток, также как и при вдвое меньшей по длительности алкоголизации, наблюдались снижение уровня дофамина и увеличение содержания гомованилиновой кислоты (в 2,4 раза). В таламической области при 14-суточной алкоголизации отмечались снижение уровня норадреналина (на 46%) и 5-окситриптофана (на 40%), а также незначительный рост концентрации глицина (на 12%; $p<0,05$) в сравнении с контрольной группой. В мозжечке при 14-суточной алкоголизации наблюдался значительный рост концентрации одного из метаболитов дофамина — 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (на 244%).

Трехнедельная алкогольная интоксикация (4-я гр.) приводила к снижению содержания дофамина в изученных отделах мозга, с наибольшей выраженностью данного эффекта в стволе. Уровень метаболита дофамина — гомованилиновой кислоты, повышался при этом в таламической области и стволе головного мозга. Содержание серотонина у животных 4-й группы снижалось, в сравнении с контролем, в коре больших полушарий и стволе. На этом фоне в последнем отделе мозга отмечались снижение содержания 5-окситриптофана и повышенный уровень 5-оксииндолуксусной кислоты. Кроме этого, при 21-суточной алкоголизации регистрировалось статистически значимое увеличение концентраций ГАМК, глутамата и триптофана в коре больших полушарий, триптофана в таламической области и снижение уровня глицина в стволе головного мозга.

Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением уровня дофамина в коре больших полушарий, таламической области и стволе. Содержание гомованилиновой кислоты при этом было повышенным в двух последних отделах мозга. В этих же регионах ЦНС у животных 5-й группы снижался уровень норадреналина. При 28-суточной алкоголизации показатели серотонинергической нейромедиаторной системы не изменялись в таламической области, тогда как в коре больших полушарий уровень серотонина снижался, а в стволе — повышался. В данных экспериментальных условиях наблюдалось повышение содержания триптофана в коре больших полушарий и таламической области, а также снижение уровня глицина в последнем отделе мозга. Вышеперечисленные нейромедиаторные нарушения в различных отделах головного мозга при 28-суточной алкогольной интоксикации формируются на фоне определённых метаболических отклонений на «периферии» — изменений метаболизма глюкозы в печени и мышечной ткани.

Введение алкоголя в течение 14 суток сопровождалось ингибированием в печени активности одного из ключевых ферментов гликолиза — ГЛК. Со сниженной скоростью глюкокиназной реакции был сопоставим повышенный уровень глюкозы в печёночной ткани, а также увеличение содержания данного субстрата в сыворотке крови [7].

Увеличение алкоголизации экспериментальных животных до 28 суток приводило к снижению активностей ферментов начальных стадий гликолиза — ГК и ГЛК. Ингибирование скоростей данных реакций является, вероятно, одной из основных причин увеличения содержания глюкозы в печени при 28-суточной алкогольной интоксикации. Концентрация данного субстрата при этом превышала и контрольный уровень (на 55 %), и уровень у особей 4-й группы.

Важными следствиями 28-суточной алкогольной интоксикации стали увеличение активности ЛДГ в печени крыс и рост концентрации лактата. Эти данные указывают на анаэробную переориентацию одного из основных путей метаболизма глюкозы в печени — гликолиза при длительном поступлении алкоголя в организм. У животных данной группы был снижен уровень Г-6-Ф, что является еще одним, наряду с ростом содержания глюкозы в печени, следствием ингибирования активности ферментов начальных стадий гликолиза. Введение алкоголя в течение 28 суток приводило к снижению скорости транскетолазной реакции (на 33%) в печени. Уровень инсулина при этом снижался и составлял 84% от контроля.

В скелетной мускулатуре экспериментальных животных при 14-суточной алкогольной интоксикации отмечалось снижение активности ТК, а также увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови при неизменном уровне здесь инсулина [6]. Увеличение

Репозиторий ГрГМУ

сроков алкогольной интоксикации до 28 суток сопровождалось снижением активности ГК в мышечной ткани. Логичным следствием этого изменения являлось снижение концентрации Г-6-Ф у животных данной экспериментальной группы. Кроме этого, в этих условиях регистрировалось снижение активности ТК на фоне неизменных активностей дегидрогеназ ПФП.

Таким образом, относительно непродолжительная ХАИ (28 суток) приводит к достаточно существенным нарушениям метаболизма в организме. Необходимо отметить, что в опосредовании эффектов длительно поступающего в организм этанола принимают участие как центральные механизмы, что выражается в нарушении функционирования ключевых нейромедиаторных систем ЦНС, так и периферические звенья путем изменения ферментативной активности и содержания субстратов углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре.

С целью демонстрации разграничения экспериментальных групп по всему кругу исследованных показателей в ряде регионов головного мозга, печени и скелетной мускулатуре был использован пошаговый дискриминантный анализ.

В коре больших полушарий выраженность нейромедиаторных нарушений была примерно одинаковой при всех сроках ХАИ. Данная модель является статистически значимой (величина критерия Фишера (F)=15,77, $\rho<0,0000$). Наиболее информативными показателями при этом были дофамин, гомованилиновая кислота, 5-окси-триптофан, серотонин, 5-оксииндолуксусная кислота и ГАМК. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные триптофан, 5-оксииндолуксусная кислота, дофамин и ГАМК. Этими показателями в 96% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции r=0,98). В 85% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями: серотонин, ГАМК, 5-оскиндолуксусная кислота и 5-окситриптофан (коэффициент канонической корреляции r=0,94).

В стволе головного мозга наибольшая отдалённость по 1-й дискриминантной функции, в сравнении с контрольной группой, регистрировалась для изученных показателей при 28-суточном введении этанола (рис. 1), а по 2-й функции — для хронической алкогольной интоксикации длительностью 21 сутки. Данная модель является статистически значимой (величина критерия Фишера (F) = 85,81, $\rho<0,0000$). Наиболее информативными показателями при этом были дофамин, гомованилиновая кислота, норадреналин, серотонин и 5-оксииндолуксусная

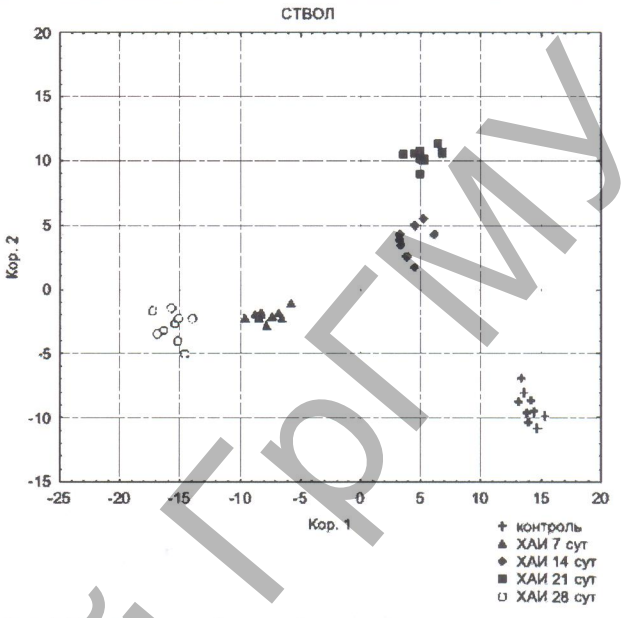

Рис. 1. Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей нейромедиации в стволе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при ХАИ

кислота. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили гомованилиновая кислота, серотонин и ГАМК. Этими показателями в 98% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции r = 0,99). В 96% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась такими показателями, как серотонин, ГАМК, 5-оскиндолуксусная кислота и 5-окситриптофан (r = 0,98).

В таламической области дискриминация происходит в основном за счёт дофамина, норадреналина, 5-окситриптофана, глутамата, ГАМК и триптофана. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные глутамат, ГАМК и триптофан. Этими показателями в 98% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (r = 0,99). В 92% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями — 5-окситриптофан, норадреналин и ГАМК (r = 0,96).

В печени (рис. 2) наибольшая отдалённость по 1-й дискриминантной функции отмечалась для показателей группы ХАИ 28 суток, а по 2-й функции — для группы ХАИ 14 суток. Данная модель является статистически значимой (величина критерия Фишера (F) = 11,19; $\rho<0,0000$). Наиболее информативными показателями при этом были лактат, ЛДГ, 6-ФГДГ и ТК. Наибольший вклад в разделительную способ-

Репозиторий ГрГМУ

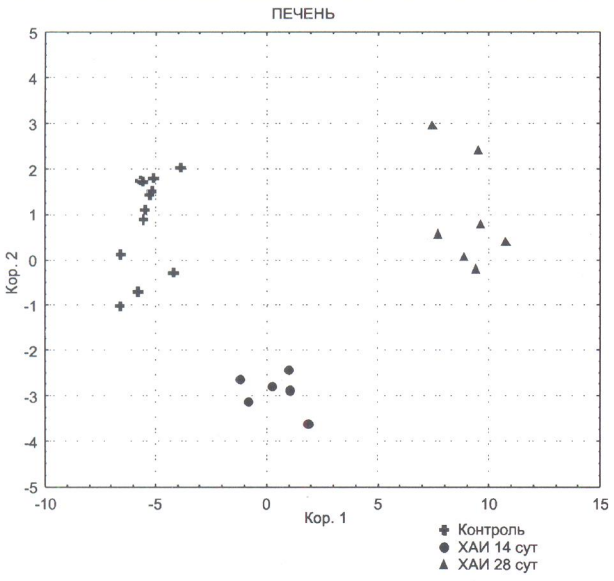

Рис. 2. Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей углеводного обмена в печени крыс на плоскости двух главных компонент при ХАИ

ность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные лактат, пируват, Г-6-ФДГ и ТК. В большинстве случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась такими показателями, как ПК, ГЛК, Г-6ФДГ и ТК.

В скелетной мускулатуре (рис. 3) наибольшая отдалённость по 1-й дискриминантной функции отмечалась для показателей группы ХАИ 28 суток, а по функции 2 — для группы ХАИ 14 суток. Данная модель является статистически значимой (величина критерия Фишера (F)=7,14; $\rho<0,0000$). Наиболее информативными показателями при этом были ГК, ЛДГ, 6-ФГДГ и ТК. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные 6-ФГДГ, ЛДГ, Глюкоза и Г-6-Ф. В большинстве случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась такими показателями, как ЛДГ, ТК, ГК, глюкоза и 6-ФГДГ.

Анализируя данные пошагового дискриминантного анализа, необходимо отметить, что как в печени и скелетной мускулатуре, так и в стволе головного мозга — регионе, в котором отмечались наиболее выраженные нейромедиаторные нарушения, самое отдалённое расположение на плоскости двух главных координат имели показатели экспериментальной группы ХАИ 28 суток. Это еще раз подтверждает выявленную нами динамику роста числа метаболических нарушений в тканях с увеличением длительности ХАИ.

Полученные данные о функциональном состоянии основных нейромедиаторных систем головного мозга в динамике субхронической (28-суточной) алкогольной интоксикации указывают на формирование определённых патохимических нарушений в ЦНС уже на ранних сроках алкоголизации. Хорошо известно, что одним из ключевых патогенетических механизмов ХАИ является прогрессирующее истощение запасов катехоламинов, в первую очередь, дофамина, в лимбических структурах мозга. Однако эти нейромедиаторные изменения были выявлены при длительных сроках алкоголизации, которые, как правило, составляли 5—8 мес. Полученные нами результаты указывают, что интенсивный выброс нейромедиаторов из группы катехоламинов и истощение их запасов в отдельных регионах головного мозга регистрируются уже после 7 суток введения крысам алкоголя. В первую очередь, это касается дофамина, содержание которого снижается в коре и стволе мозга. Начиная с 21-суточного срока алкоголизации снижение уровня дофамина проявляется во всех исследуемых отделах мозга. Степень выраженности нарушений катехоламиновой системы в динамике субхронической алкогольной интоксикации наиболее чётко проявляется в стволе головного мозга и таламической области. После 28-суточного введения этанола в этих регионах снижено содержание норадреналина и дофамина, а также повышен уровень метаболита последнего — гомованилиновой кислоты. Снижение содержания серотонина закономерно проявляется на всем протяжении алкоголизации только в коре больших полушарий. Вместе с тем, высказывается предположение, что снижение содержания серотонина под действием этанола может быть вторичным и обусловлено его влиянием на дофаминергическую систему [15]. В изменениях содержания ГАМК и других нейротрансмиттерных аминокислот в различных отделах мозга не прослеживается определённых закономерностей при исследуемых сроках алкоголизации. Исключение составляет триптофан, уровень которого дифференцированно повышается в отдельных регионах при больших сроках алкоголизации (4-я и 5-я группы).

Нарушения функционального состояния гликолиза и ПФП в печени и скелетной мускулатуре, так же как и нейромедиаторные изменения в головном мозге, начинают проявляться уже на ранних сроках ХАИ (14 суток). В печёночной ткани при этом ингибирование активности ГЛК сопровождается увеличением содержания глюкозы, а также гипергликемией, в мышцах ингибируется активность ТК, что, возможно, связано с нарушением всасывания тиамина в данных экспериментальных условиях.

Необходимо отметить, что при ХАИ наблюдаются нарушения доставки и утилизации глюкозы в ткани головного мозга, а также дисбаланс циркулирующих аминокислот, которые являются предшественниками

Репозиторий ГГМУ

нейромедиаторов. Учитывая индивидуальность центральных и периферических механизмов формирования алкогольной интоксикации, в силу их метаболических и функциональных особенностей, можно предполагать наличие определённой взаимосвязи при проявлении эффектов длительно вводимого этанола на углеводно-энергетический обмен как в регионах головного мозга, так и в периферических тканях. Так, на примере глюкокиназы, участвующей в метаболических превращениях глюкозы в организме, возможно, именно нарушения фосфорилирования данного энергетического субстрата на «периферии» оказывает определённое влияние на метаболические процессы в ЦНС, принимая во внимание высокую зависимость клеток головного мозга от адекватного снабжения энергией.

Отдельного внимания заслуживает функционирование ПФП при ХАИ. Выявленное в ходе эксперимента снижение активности ТК в мышечной ткани развивается на фоне аналогичных изменений в головном мозге, показанных ранее [4]. При алкогольном повреждении головного мозга происходит перераспределение изоферментного спектра ТК. Учитывая важную роль ПФП в обеспечении нервной ткани нуклеотидами и пентозами, изменение активности ТК в данных условиях может быть обусловлено динамически меняющимися потребностями в данных веществах при хронической алкоголизации. Таким образом, как и в случае с изменением функционального состояния гликолиза, прослеживается определённая схожесть нарушений ПФП как в ЦНС, так и на «периферии».

Увеличение сроков алкогольной интоксикации до 28 суток потенцирует выраженность эффектов алкоголя на углеводный обмен в изученных тканях. Снижение активностей ферментов начальных стадий гликолиза в печени — ГК и ГЛК — логично сопровождается ростом уровня глюкозы и снижением содержания Г-6-Ф. Причём, аналогичные изменения функционирования гликолиза характерны и для мышечной ткани. Кроме этого, в печени интенсифицируется анаэробный путь окисления глюкозы, что подтверждает рост активности ЛДГ и содержания лактата.

Заключение

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что хроническая (субхроническая) алкогольная интоксикация сопровождается формированием центральных (нейромедиаторных) и периферических (в тканях печени, скелетной мускулатуры) метаболических нарушений. Нейромедиаторные нарушения начинают проявляться уже на ранних сроках алкоголизации (7 суток) и выражаются истощением запасов катехоламинов в коре больших полушарий и стволе мозга. К концу месячного срока алкогольной интоксикации

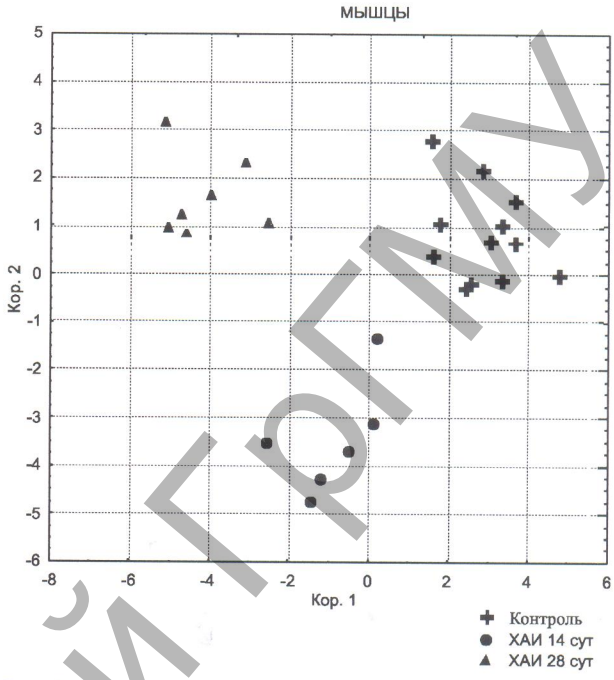

Рис. 3. Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей углеводного обмена в скелетной мускулатуре крыс на плоскости двух главных компонент при ХАИ

этот эффект распространяется на все изученные отделы ЦНС с наибольшей выраженностью в таламической области и стволе. Усиленное высвобождение и обмен серотонина проявляются на всем протяжении алкоголизации только в коре больших полушарий. Нарушения метаболизма глюкозы в печени формируются на 14-е сутки введения этанола и заключаются в торможении начальных реакций гликолиза. К концу месячного срока ХАИ этот эффект нарастает наряду с анаэробной переориентацией гликолиза. В мышечной ткани нарушения углеводного обмена проявляются только к 28-суточному сроку введения алкоголя и выражаются в ингибировании отдельных ферментов гликолиза и ПФП.

Список литературы

1. Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме. — 2009. — 71 с.

2. Анохина И.П., Николаева В.В., Чоговадзе А.Г. Структурные особенности гена дофамин-бета-гидроксилазы у больных алкоголизмом // Вопросы наркологии. — 2008. — №2. — С. 31—40.

3. Дорошенко Е.М., Нефедов Л.И., Климович И.И. Содержание свободных аминокислот в тромбоцитах и в плазме крови доноров // Здравоохранение Беларуси. — 1994. — №12. — С. 20—23.

4. Лелевич В.В. Роль нарушений углеводно-энергетического обмена головного мозга в патогенезе экспериментального алкого-

Репозиторий ГрГМУ

лизма: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н.: 14.00.45 / Центр наркологии РФ. — М., 1992. — 23 с.

5. Лелевич С.В. Особенности метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре крыс при морфиновой интоксикации: Дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — Минск, 2005. — 110 с.

6. Лелевич С.В., Бородинский А.Н. Влияние хронической алкогольной интоксикации на гликолиз и пентозофосфатный путь в мышечной ткани крыс // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2007. — №4. — С. 34—36.

7. Лелевич С.В. Функциональное состояние некоторых путей метаболизма глюкозы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации // Биомедицинская химия. — Т. 55, вып. 6. — С. 727—733.

8. Лелевич С.В., Лелевич В.В., Дорошенко Е.М. Особенности нейромедиации в головном мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации // Вопросы наркологии. — 2010. — №3. — С. 56—66.

9. Мицура В.М., Сквира И.М. Алгоритм диагностики алкогольной зависимости у пациентов с хроническими заболеваниями печени // Здравоохранение. — 2010. — №9. — С. 65—69.

10. Петрова З.В., Коршунов Д.А., Слепичев В.А. Состояние системы энергопродукции печени и головного мозга крыс при острой и хронической интоксикации этанолом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2010. — №2. — С. 169—173.

11. Проскурякова Т.В., Петриченко О.Б., Панкратова Н.В. Взаимодействие холецистокининовой и дофаминовой систем мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и в условиях отмены алкоголя // Нейрохимия. — 2000. — Т. 17, №2. — С. 115—122.

12. Табакофф Б., Хоффман П.Л. Нейробиологические эффекты алкоголя // Вопросы наркологии. — 2003. — №5. — С. 27-42.

13. Meera P., Olsen R.W., Otis T.S., Wallner M. Alcohol- and alcohol antagonist-sensitive human GABAA receptors: tracking δ-subunit incorporation into functional receptors // Mol. Pharmacol. — 2010. — №78. — P. 918—924.

14. Ren H., Salous A.K., Paul J.M., Lamb K.A., Dwyer D.S., Peoples R.W. Functional interactions of alcohol-sensitive sites in the N-methyl-D-aspartate receptor M3 and M4 domains // J. Biol. Chem. — 2008. — №283. — P. 8250—8257.

15. Yevenes G.E., Moraga-Cid G., Avila A., Guzman L., Figueroa M., Peoples R.W., Aguayo L.G. Molecular requirements for ethanol differential allosteric modulation of glycine receptors based on selective Gβγ modulation // J. Biol. Chem. — 2010. — №285. — P. 30203—30213.

CENTRAL AND PERIPHERAL METABOLIC MECHANISMS OF CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION

LELEVICH S.V. assistant professor, candidate of medical sciences, Chair of clinical laboratory diagnostics and immunology of Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, 230009 Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo St.; e-mail: slelevich@yandex.ru

BARKOVSKY E.V. Dr. Biol.Sci., professor, Head of the department of the general chemistry of Belarusian State Medical university, Minsk, Belarus

The functional condition of key neuromediator systems of a bark of big hemispheres, talamic area, a trunk and a cerebellum, and also functioning glicolysis and a pentozofosfate way in a liver and skeletal muscles is investigated at chronic alcoholic intoxication. Neuromediator violations start to be shown already on early terms of alcoholisation (7 days) and are expressed by exhaustion of stocks of catecholamines in a bark of big hemispheres and a brain trunk. By the end of monthly term of alcoholic intoxication this effect extends on all studied departments of CNS with the greatest expressiveness in talamic area and a trunk. Violations of a metabolism of glucose in a liver it is formed for the 14th days of introduction of ethanol, and consist in braking of initial reactions glicolysis. By the end of monthly term of alcoholic intoxication this effect accrues along with anaerobic reorientation glicolysis. In a muscular fabric of violation of a carbohydrate exchange are shown only to 28-daily term of introduction of alcohol and are expressed in inhibition of separate enzymes glicolysis and pentozofosfate way.

Key words:

Репозиторий ГрГМУ