

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Центр наркологии

На прагах рукописи
УДК 613.816-577.154.5

ЛЕЛЕВИЧ

Владимир Валерьянович

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО
ОБМЕНА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛКОГОЛИЗМА**

14.00.45 — наркология

03.00.04 — биохимия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва — 1992

Работа выполнена на кафедре биохимии Гродненского медицинского института и лаборатории биохимии Центра наркологии.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Л. Ф. ПАНЧЕНКО

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,

профессор

Ю. А. ПЕТРОВИЧ

доктор медицинских наук

А. Е. УСПЕНСКИЙ

доктор медицинских наук

А. П. ХОХЛОВ

Ведущее учреждение: Институт питания АМН

Защита диссертации состоится « ^ ^ » /u\$_____1992 г.
в _/0 часов на заседании специализированного Совета
Д. 074.50.01. при Центре наркологии (121921, Москва, малый
Могильцевский пер. д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центра
наркологии.

Аннотация разослана « / ^ » +л\$iauЛ 1992 г.

Ученый секретарь
специализированного Совета
кандидат биологических наук

О. Ф. ЛЬВОВА

Актуальность проблемы» Алкоголизм является одной из актуальных проблем современной медицины. Это определяется широкой распространенностью данного заболевания, его многочисленными отрицательными последствиями» В настоящее время алкоголизм рассматривается как явление медико-социальное, имеющее определенные биологические предпосылки. Недостаточный объем точных научных сведений, касающихся патогенеза алкоголизма, методов ранней диагностики и профилактики о трудности терапевтического воздействия порождают необходимость дальнейшего целенаправленного и детального его изучения (Г.В. Морозов 1983; Н.Н. Изанец и др., 1984-1991; А.Г. Срублевский и др., 1989; И.Г. Ураков и др., 1989; И.Н. Лятникова, 1988; Lieber, 1987; Littleton, 1987; Zuckew, 1989). Большое внимание уделяется фундаментальным исследованиям патогенеза алкоголизма (С.П. Анохина и др., 1975-1990; Л.Ф. Панченко и др., 1982-1989; Ю.С. М. Островский и др., 1976-1990; А.К. Успенский и др., 1983-1988; Ю.З. Еуров и др., 1980-1988; T.-balcofr et al, 1975-1987; Derr et al., 1980-1985; i'-ajchrowicz, 1985). Среди тканей особенно чувствительных к токсическому действию этанола ЦНС занимает одно из первых мест, в связи с этим одной из актуальных проблем наркологии является изучение нейрохимических аспектов патогенеза алкоголизма.

Функциональная активность головного мозга в значительной степени зависит от обмена углеводов. В нормальных условиях энергетические потребности мозга обеспечиваются почти исключительно за счет глюкозы» Нарушения углеводно-энергетического обмена играют важную патогенетическую роль в механизмах алкогольного повреждения нервной ткани, что показано в ряде исследований. выполненных, как правило, на целом мозге (С.И.А. Сытинский, 1980). Анализ имеющихся данных о влиянии этанола на метаболизм в нервной ткани позволяет заключить о дифференцированном проявлении его эффектов в различных образованиях мозга. Это логично согласуется с гетерогенной морфологической и функциональной структурой ЦНС. Для понимания тонких нейрохимических механизмов действия этанола необходим дифференцированный подход к этому органу. Информация, полученная при исследовании целого мозга, не позволяет в полной мере вскрыть механизмы нейротоксических эффектов

этанола, выявить степень метаболических нарушений в отдельных образованиях ЦНС при формировании и развитии основных проявлений алкоголизма, расширить рамки рациональной терапии этого заболевания. В связи с этим комплексное изучение метаболических нарушений в цепи превращений от глюкозы до синтеза и последующего катаболизма АТФ при алкогольной интоксикации, выраженность этих отклонений в зависимости от дозы и длительности действия этанола, их точная морфологическая локализация в ткани мозга представляются важными и актуальными.

Цель работы и задачи исследования. Изучить изменения углеводно-энергетического обмена в отдельных структурах головного мозга при различных проявлениях алкоголизма - алкогольной мотивации, острой и хронической алкогольной интоксикации, алкогольном абстинентном синдроме, при фармакотерапии алкоголизма.

Для реализации поставленной цели планировалось решить следующие задачи:

1. Определить существование взаимосвязи между уровнем мотивации и функциональным состоянием углеводно-энергетического обмена в ткани мозга.
2. Установить влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на состояние углеводно-энергетического обмена в различных отделах головного мозга.
3. Выявить особенности метаболизма глюкозы и макроэргических соединений в ЦНС в динамике развития абстинентного синдрома.
Определить состояние углеводно-энергетического обмена в различных отделах мозга к биотрансформации этанола при фармакотерапии алкоголизма.
5. Изучить механизмы действия этанола, действия противопоэргических препаратов на активность ферментов метаболизма глюкозы и макроэргических соединений.
6. Разработать чувствительный метод оценки обеспеченности тиамином больных алкоголизмом.

Научная новизна работы. В работе впервые проведено углубленное комплексное исследование углеводно-энергетического обмена в различных отделах головного мозга при моделировании основных проявлений алкоголизма, впервые показано, что кривые*

предпочитавшие этанол (ПЗ), отличаются от животных, предпочитающих воду (ПВ), более низкой интенсивностью углеводно-энергетического обмена в мозге и печени. Выявлена эндокринная гетерогенность (по уровню инсулина и П-оксикортикостероидов) этих особей. Установлено, что при острой алкогольной интоксикации происходит избирательная активация метаболизма глюкозы и АТФ в большинстве отделов головного мозга крыс ПЭ в отличие от особей ПВ.

Получены новые данные о дозозависимых эффектах острой и влиянии хронической алкогольной интоксикации на состояние углеводно-энергетического обмена в различных образованиях ЦНС. Выявлены взаимосвязанные компенсаторные изменения дыхательной и фосфорилирующей функции митохондрий ткани мозга на фоне острой алкогольной интоксикации различной степени. Впервые показана региональная активация гликолиза и более высокий уровень энергетического обмена в коре больших полушарий при острой алкогольной интоксикации средней степени, в коре и стризтуме - при хронической интоксикации этанолом. Изучено функциональное состояние гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для транспорта этанола и глюкозы при острой алкогольной интоксикации и аверсивной терапии алкоголизма.

Впервые установлены региональные изменения метаболизма глюкозы и макроэргических соединений в ЦНС на различных стадиях алкогольного абстинентного синдрома (ААС). Экспериментально подтверждена гипотеза о важной роли снижения энергетического уровня в ткани мозга при развитии ААС. Выявлены существенные отклонения в функционировании гликолиза и энергетического обмена в ЦНС к концу недельного срока абстиненции.

Новыми являются данные о дифференцированных эффектах препаратов, используемых для лечения алкоголизма, на метаболизм глюкозы, макроэргических соединений и ацетальдегида в различных структурах мозга. Расшифрованы механизмы прямого и опосредованного, с участием ц-АМФ, влияния этанола, ацетальдегида, противоалкогольных препаратов на активность ферментов гликолиза, пентозофосфатного пути, обмена АТФ и креатинфосфата.

Разработан метод оценки недостаточности витамина В⁶ у больных алкоголизмом.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе дана комплексная характеристика путей метаболизма глюкозы и АТФ в различных структурах ЦНС, позволяющая расширить представления о межрегиональных и внутрирегиональных особенностях интенсивности энергопроизводящих процессов в ткани мозга. Эти данные могут быть полезны при изучении функциональных условий и факторов, изменяющих метаболизм глюкозы и макроэргических соединений в ЦНС, служить теоретическими предпосылками при разработке способов коррекции нарушений энергетического метаболизма в мозге.

Выявленные региональные особенности функционирования и регуляции углеводно-энергетического обмена в ЦНС при различных проявлениях алкоголизма имеют важное практическое значение. Установленные гормональные и метаболические отклонения у животных ПЗ намечают реальные пути клинических исследований с целью разработки методов раннего тестирования метаболических факторов, коррелирующих с высоким уровнем алкогольной мотивации. Данные об активации углеводно-энергетического обмена в мозге у животных ПЗ на фоне алкогольной интоксикации в определенной мере объясняют неодинаковую индивидуальную реакцию на алкоголь ЦНС особей ПВ к ПЗ, указывают на энергозависимый характер механизмов формирования мотивационной установки на алкоголь.

Результаты исследований углеводно-энергетического обмена в ткани мозга при алкогольной интоксикации свидетельствуют о различной функциональной активности отдельных структур мозга в зависимости от дозы и длительности действия этанола. Более высокая интенсивность углеводно-энергетического обмена в коре больших полушарий при острой алкогольной интоксикации средней степени, в коре и стриатуме - на фоне хронической алкоголизации позволяет определенно говорить об участии данных структур мозга в формировании ответной реакции ЦНС на алкоголь. Эти особенности нейрохимических процессов следует учитывать при разработке дифференцированных схем купирования различных форм алкогольной интоксикации.

Полученные данные о резком снижении суммарного содержания высокоэнергетических соединений в ткани мозга, на высоте ААС подчеркивают их важное значение в развитии этого состояния. Сведения о повторных нарушениях гликолиза и энергетического

обмена в мозге через семь дней после прекращения алкоголизации могут быть использованы для расшифровки молекулярных механизмов соматических, функциональных и поведенческих расстройств в отдаленные сроки абстиненции, а также выработке методов их коррекции. В этом плане данные о состоянии углеводно-энергетического обмена должны рассматриваться как элементы патогенетического подхода к решению проблемы профилактики и лечения ААС.

Результаты о нейрохимических эффектах фармакологических препаратов, используемых для лечения алкоголизма, расширяют представления о широте их метаболической активности, объясняют механизмы некоторых церебральных нарушений при назначении. Ингибирование альдегиддегидрогеназы в различных структурах мозга препаратом аверсивного действия - тетурамом, цианамидом, метронкдазохс< и психотропными веществами - карбонатом лития, хлорпроксеном и хлордиазепоксидом - свидетельствует об опасности возникновения нейротоксических изменений при их совместном действии с алкоголем. Эти результаты, в комплексе с указаниями о нарушениях углеводно-энергетического обмена, свидетельствуют о необходимости пересмотра охем применения данных препаратов в наркологической практике. Фуразолидон не нарушает метаболизм ацетальдегида и углеводно-энергетический обмен в ткани мозга, что позволяет рекомендовать его для преимущественного использования в аварсивной и поддерживающей терапии алкоголизма.

Предложено чувствительный метод определения недостаточности тиамина у больных алкоголизмом, который внедрен в Гродненском ОПНЛ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Функциональное состояние углеводно-энергетического обмена в печени и мозге связано с мотивационным влечением к алкоголю. Более низкая скорость утилизации глюкозы и макроэргических соединения соответствует повышенной алкогольной мотивации.
2. Выраженность и локализация отклонений углеводно-энергетического обмена в различных отделах мозга при алкогольной интоксикации определяется дозой и длительностью действия этанола, отражая участие данных структур в формировании ответной реакции ЦНС на алкоголь.
3. При ААС в ткани мозга происходят существенные нарушения

углеводно-энергетического обмена, интегрально проявляющиеся в снижении уровня макроэргических соединений.

4. Препараты, используемые для лечения алкоголизма, оказывают разнонаправленные и дифференцированные эффекты на углеводно-энергетический обмен в различных структурах мозга, выраженность которых определяется длительностью предшествующей алкоголизации. Нарушения метаболизма глюкозы и макроэргических соединений в различных структурах ЦНС при назначении противоалкогольных препаратов отражают некоторые механизмы их нейротоксического действия и указывают на необходимость оптимизации схем фармакотерапии алкоголизма*
5. Разработанный метод оценки недостаточности витамина В₁ у больных алкоголизмом является более чувствительным, позволяет улучшить качество диагностики гиповитаминозных состояний.

Внедрения. Метод определения недостаточности тиамина внедрен в лечебную практику наркологических отделений Гродненского ОПНД. Методы моделирования хронической алкогольной интоксикации, аверсивных препарат-алкогольных реакций и курсового назначения противоалкогольных препаратов использованы в лаборатории биохимии спиртов и альдегидов Института биохимии Беларуси, лабораториях филиала ВЦ наркологии МЗ СССР при изучении нарушений метаболизма и фармакокинетики этанола в этих условиях*. Результаты и выводы данной работы используются в учебном процессе на кафедрах фармакологии и психиатрии Гродненского медицинского института * кафедрах биохимии Минского медицинского института и Гродненского государственного университета.

Апробация работы* Основные положения диссертации представлены и обсуждены на межлабораторных научных семинарах Института биохимии АН БССР (1984, 1985) % 3^е 4, 5 и 6 Гродненских конференциях молодых ученых и специалистов (Гродно, 1986, 1987, 1989, 1990); 5 Всесоюзном биохимическом съезде (Киев, 1986); Всесоюзной конференции молодых ученых и специалистов "Актуальные проблемы наркологии" (Киев* 1986); Всесоюзной конференции "Идиологические проблемы алкоголизма" (Веронек* 1987) \ заседании лаборатории нейрохимии ВЦ наркологии (Москва* 1987); секции биохимии нервной системы Московского отделения ВАС (Москва* 1988) \

Пленуме Всесоюзной проблемной комиссии по наркологии АМН СССР (Гродно, 1989); 5 Республиканском съезде фармакологов и токсикологов БССР (Минск, 1989); 3 Республиканской конференции молодых ученых и специалистов БССР (Гродно, 1989); 8 съезде невропатологов, психиатров и наркологов Украинской ССР (Харьков, 1990); 2-й Всесоюзной конференции "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний" (Гродно, 1991),

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликована 41 работа в том числе 1 монография, 3 обзора литературы и 25 статей.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 229 отечественных и 311 иностранных источников* Материалы диссертации изложены на страницах машинописного текста, содержат 66 таблиц, 5

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 1958 беспородных белых крысах-самках массой 150-220 г и 60 мышах линий С57В1У6 и СБА. Беспородных крыс получали из питомника АН СССР в Рапполово, линейных мышей из вивария ВОЦ АМН СССР, Ряд показателей определялось в крови 31 больного хроническим алкоголизмом II-III стадий и 17 пациентов контрольной группы.

Экспериментальные модели исследований.

Отбор крыс по признаку предпочтения этанола или воды проводили в условиях свободного выбора (Ю.М.Островский и др., 1976). Каждую из используемых в отборе крыс помещали на *8 часов в индивидуальную клетку, содержащую две поилки - с водой и 5% раствором этанола. По преимущественному потреблению жидкости выделяли две группы животных - ПВ и ПЭ, Аналогичные серии отбора проводили еще дважды с интервалом в две недели.

Острую алкогольную интоксикацию моделировали путем однократного внутривенного введения 25% раствора этанола в дозах I ; 2,5 и 5 г/кг массы тела за один час до декапитации. При изучении параметров фармакокинетики этанола использовали время экспозиции

от 0,5 до 6 часов после введения этанола. Контрольной группе вводили эквивалентные количества изотонического раствора хлоридного натрия.

Модель хронической (6-месячной) алкоголизации воспроизводили исходя из имеющихся аналогий (Буров и др., 1984) в своей модификации. Из общей популяции отбирали крыс ПЭ в условиях свободного выбора между водой и 10% этанолом. Тестирование, продолжительностью 7 дней, проводили дважды с интервалом в 1 месяц. Через две недели после этого опытную группу помещали в клетки с раствором этанола в качестве единственного источника жидкости. Концентрация потребляемого этанола в течение 1-го месяца алкоголизации равнялась 10%, в течение 2-го месяца - 12,5%, начиная с 3-го месяца и до окончания эксперимента - 15%. Контрольная группа содержалась в аналогичных условиях, но потребляла воду»

Алкогольный абстинентный синдром воспроизводили методом интрагастральных интубаций по Майхровичу в модификации Абдрашитова и соавторов (1983). Крысам внутрижелудочно вводили 25% раствор этанола в дозе 5 г/кг массы тела два раза в сутки с интервалом в 12 часов на протяжении 5 дней. Животных декапитировали через 3 часа, 1, 3 и 7 суток после последнего введения этанола.

Параметры острой токсичности противоалкогольных препаратов рассчитывали по методу Миллера и Тейктера с использованием графического пробит-анализа (Беленький, 1963). При моделировании аверсивных, препарат-алкогольных реакций крысам, голодавшим 12 часов, внутрижелудочно вводили исследуемый фармакологический препарат в дозе 1/10 ЛЮ, а через один час внутривенно 25% раствор этанола из расчета 2,5 г на кг массы тела. Животных декапитировали через один час после введения этанола. Курсовое введение противоалкогольных препаратов проводилось у животных, подвергнутых 6-месячной принудительной алкоголизации. Препараты вводили внутрижелудочно в дозах 1/20 ЦЦФ два раза в сутки на протяжении 7 дней. Последнее введение препарата проводили за 2 часа до декапитации. Проницаемость ГЭБ для глюкозы и этанола на фоне острой алкогольной интоксикации и препарат-алкогольных реакций оценивали по накопления радиоактивной метки в различных образованиях мозга (Буров и соавт., 1986),

Количество животных в экспериментальных группах колебалось от 6 до 30.

Методы исследования.

Из головного мозга выделяли кору больших полушарий, таламическую область, стриатум, ствол мозга и мозжечок **C Głowiński et al.**, 1966). Активность большинства ферментов регистрировали в центрифугатах (ЮООО^-х 30 мин), получаемых на холоде. С использованием высокоспецифических ферментативных методов определяли активность гексокиназы (К.Ф. 2.7.1.1; ГК) и глюкокиназы (К.Ф. 2.7.1.2; ГЛК) **C Salas et al.**, 1963); фосфофруктокиназы (К.Ф. 2.7.1.11; ФФК) **C Underwood et al.**, 1965); пируваткиназы (К.Ф. 2.7.1.40; ПК) (**Bergmayer**, 1962). Общеизвестными методами измеряли активность лактатдегидрогеназы (К.Ф. 1.1.1.27; ЯдТ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (К.Ф. 1.1.1.49; Г-6-ФДГ), 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (К.Ф. 1.1.1.44; 6-ФГДГ) и АТФазы (К.Ф. 3.6*1.3.) (Прохорова, 1982); альдолазы фруктозо-1,6-дифосфата (К.Ф. 4.1.2.13.), аспаратаминотрансферазы (К.Ф. 2.6.1.1; &CT) и аланинаминотрансферазы (К.Ф. 2.6.1.2; АНТ) (Колб, Камышников, 1982); транскетолазы (К.Ф. 2.2.1.1; ТК) (**Bruna et al.**, 1958); сукцинатдегидрогеназы (К.Ф. 1.3.99.1; СдТ) (**Zinger et al.**, 1973); глюкозо-6-фосфатазы (К.Ф. 3.1.3.9.) (**Koida.oda**, 1959); альдегиддегидрогеназы (К.Ф. 1.2.1.3; АдДГ) (**Erwin, Deitrich**, 1966); алкогольдегидрогеназы (К.Ф. 1.1.1.1; АДГ) (**Bonnichsen, Brink**, 1965). Активность креатинфосфокиназы (К.Ф. 2.7.3.2; КФК) и гаммаглутамилтранспептидазы (К.Ф. 2.3.2.2; ГГТП) устанавливали с помощью стандартных наборов фирмы "Г А Х Е М А", а активность юелочной (К.Ф. 3.1.3.1.) к кислой (К.Ф. 3.1.3.2.) фосфатаз «» используя диагностические наборы "Р Б А Х И М".

В ряде экспериментов активность ЮТ, СДГ, Г-6-ФДГ и малатдегидрогеназы (К.Ф. 1.1.1.39; МДГ) определяли гистохимически. Для этого в замороженных в жидком азоте кусочках мозга готовили фронтальные срезы толщиной 15 мкм на кромостате МК-25 и обрабатывали их для выявления ферментативной активности, учитывая субстратную и коферментную специфичность (Лойда и соавт., 1982). Интенсивность гистохимической реакции регистрировали с помощью сканирующего микроскопа - фотометра МЦФУ-2 (ЛОМО) при длине волны 580 нм.

Содержание субстратов в мозге и печени находили в безбелковых центрифугатах, получаемых с помощью НСЮ^ из замороженной в жидком азоте ткани. Чувствительными, энзиматическими ме-

тодами определяли уровень глюкозы и гликогена (Мильман и соавт., 1974); глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата *Schohorst et al.*, 1959); лактата и пирувата (Прохорова, 1982); АТФ, АДФ и креатинфосфата (КФ) (Асатиани, 1969). Уровень циклической АМФ (Ц-АКФ) измеряли с помощью диагностических наборов фирмы "Алшгзаю" (Англия), а содержание фосфора неорганического (Рисорг.) и креатинина, используя наборы "Л А Х Е М А".

Для определения параметров окислительного фосфорилирования митохондрий их выделяли из различных отделов мозга методом дифференциального центрифугирования (*Moore, Jobsia*, 1970). С помощью полярографического анализатора 0Н-Ю2 (Венгрия) и открытого платинового электрода регистрировали скорость поглощения кислорода митохондриями в различных метаболических состояниях по *Chance et al.* (1961).

Уровень П-оксикортикостероидов (П-ККС) определяли в крови и надпочечниках (Асатиани, 1965),

В крови устанавливали содержание глюкозы, пирувата и лактата (Колб, Камышников 1982). В сыворотке крови находили уровень инсулина радиоиммунологическим методом с помощью наборов *RIA bit "RK-2"*, Содержание этанола и ацетальдегиде. в крови определяли методом газовой хроматографии на газовом хроматографе "Биохром-1" с пламенно-ионизационным детектором (Шишкин и соавт., 1989). Анализ фармакокинетики этанола проводили с помощью однокамерной модели по уравнению кинетики первого порядка (Соловьев и соавт., 1960).

Статистический анализ полученных цифровых данных проводился на ЭВМ "Aatrad - 1640", достоверность различий оценивалась по критерию Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности углеводно-энергетического метаболизма в мозге и печени крыс с различной алкогольной мотивацией.

Крысы с различным предпочтением к этанолу отличаются между собой по некоторым показателям углеводного обмена и печени. У животных ПЭ отмечается в 2,7 раза более низкая активность ГЛК на 33% и 40% снижено содержание глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата соответственно в сравнении с особями ПВ. Сниженная ак-

тивность ГЛК играет ведущую роль в понижении уровня гексозомонофосфатов у ПЭ крыс, что подтверждается отсутствием различий между группами в активности ферментов других путей метаболизма глюкозо-6-фосфата - ГК, ФФК, глуксзо-6-фосфатазы, дегидрогеназ пентозо-фосфатного пути (ПФП). Особи ПЗ отличаются от ПВ в 2,2 раза более низким уровнем инсулина в сыворотке крови. Содержание глюкозы в крови у обеих групп одинаково, что свидетельствует об индивидуальности механизмов регуляции гликемии и различной выраженности действия антиинсулиновых факторов» У крыс ПЗ повышена функциональная активность коры надпочечников, на что указывает более высокий уровень П-ОКС в надпочечниках ($107,1 \pm 10,4$ и $73,7 \pm 8,9$ мкМоль/кг, $P < 0,05$.) с тенденцией к увеличению содержания в крови. Это позволяет заключить, что выявленные различия в функционировании начальных реакций гликолиза в печени крыс с различной алкогольной мотивацией являются вторичными и обусловлены их эндокринной (по инсулину и кр.тикссте - роидам) гетерогенностью.

Спектр метаболических различий углеводно-энергетического обмена между ПВ и ПЭ группами в ткани головного мозга не соответствует таковому в печени. Животные ПЭ отличаются от особей ПВ более низкой активностью КФК в коре больших полушарий (табл. I) и таламической области ($224,3 \pm 21,5$ и $296,1 \pm 20,4$ ЗД«мг белка.час; $P < 0,05$), пониженным содержанием АТФ в таламической области ($2,10 \pm 0,15$ и $2,72 \pm 0,21$ мкМоль/г; $P < 0,05$), Следовательно, крысы с выраженной алкогольной мотивацией характеризуются изначально более низкой интенсивностью углеводно-энергетического метаболизма. Это затрудняет процессы энергообращения из углеводов и приводит, очевидно, к избыточному потреблению этанола как оптимального источника энергии, катаболизируемого в обход гликолитического пути.

Если само предпочтение возникает как адаптационный механизм энергокоррекции, то зарегистрированные метаболические отклонения у ПЭ крыс должны быть особо чувствительными к алкоголизации. Действительно, острая алкогольная интоксикация оказывает более выраженное влияние на углеводно-энергетический обмен у ПЗ крыс. На фоне действия этанола происходит ингибирование начальных реакций гликолиза в печени ПЗ и ПЭ животных, однако при этом низелирувтея изначально имеющиеся различия между группами

Таблица I

Активность ферментов углеводного обмена (нМоль.мг белка, • мин), креатинкиназы (ЕД.мг балка.час) и АТФазы (мкМоль. .мг белка.час), содержание субстратов (мкМоль<г) в коре больших полушарий головного мозга ГШ и ПЭ крыс при ост - рой алкогольной интоксикации (знаменатель) в сравнении с контролем (числитель)

Показатель	ПВ		ПЭ			
Глюкоза	1.49	+ 0,10	1,62	0,15	<	0,5
	2,25	0,15 *	1,28	0,09	<	0,001
ФФК	116,3	+ 15,4	141,4	* 2,3	<	0,2
	115,2	1~0~9	202,1	21,5 *	<	0,01
ПК	162,3	* 25,1	162,0	6,3	>	0,5
	165,6	• 8,2	167,0	+ 28,5 *	<	0,01
ЛДГ	411,0	68,9	495,0	4 48,6		0,5
	448,2	+ 43,4	660,7	"3379>	•<	0,01
Лактат	1.56	+ 0,09	1,70	+ 0,18	>	0,5
	1,70	"5712	2,64	0,15*	<	0,001
Г-6-ФДГ	18,75	+ 1,90	21,26	2,20	<	0,5
	13,31	• 0,88 *	18,53	+ 1,47	<	0,02
АТФ	2,36	• 0,18	2,03	0,12	<	0,2
	3,12	0,20 №	2^2.7	"5715	<	0,01
АТФаза	10,4	* 0,8	11,7	0,9	<	0,5
	8,0	+ 0,6 **	12,1	1,1	<	0,01
КФК	228,8	4 16,3	211,3	21,8	<	0,02
	202,7	+ 15,1 **	328,5	* 19,4 "		0,001

Примечание: х- - статистически значимые изменения между контрольной и опытной группами

по активности ГЛК и содержание гексозомонофосфатов.

Несколько иная направленность метаболических изменений отмечается при назначении этанола в ткани ГОЛОЕНОГО мозга (табл. I) . Активность ферментов гликолиза - ФФК, ПК и ЛДГ- статистически значительно увеличивается в коре больших полушарий особей ПЭ, не изменяясь у ПВ крыс. Это приводит к тому, что на фоне алко.оголиза - ции активность ферментов гликолиза в коре больших полушарий особей с выраженной алкогольной мотивацией выше, чем в группе крыс ПВ. Подобная закономерность, хотя и в меньшей степени, прослеживается в других исследуемых регионах мозга - таламической области, стриатуме, мозжечке и стволе. Содержание глюкозы при введении этанола повышается в группе ПВ крыс во всех исследуемых отделах мозга, а у особей ПЭ только в мозжечке. Уровень лактата на фоне алкоголизации увеличивается у ПВ животных в таламической области и стволе, а у ПЭ крыс во всех регионах ткани мозга. Назначение этанола сопровождается ингибированием ферментов ПФП - Г-6- -«ФАГ, 6-ФГДГ и ТК з мозге ПВ животных, тогда как в группе ПЭ особей изменения их активности не происходит. Содержание АТФ при этом увеличивается у ПВ животных во всех регионах мозга, а у ПЭ - только в мозжечке. Изменение уровня АТФ является результатом трансформации путей ее метаболизма. Активность КФК снижается при действии этанола в коре больших полушарий, стриатуме, мозжечке и стволе мозга животных ПВ, тогда как в группе ПЭ особей она повышается. Общая АТФазная активность при этом снижается в различных отделах >.озга ПВ особей и не изменяется в группе ПЭ животных.

Таким образом, на фоне остро.-» алкогольной интоксикации особи ПЭ отличаются от животных ГШ Оолее высокой активностью ферментов гликолиза, ПФП, утилизации АТФ и КФ, пониженным содержанием глюкозы и АТФ в большинстве исследованных образований ЦНС. Этанол выступает в роли фактора, избирательно стимулирующего утилизацию глюкозы и АТФ в мозге крыс ПЭ, Наибольшая выраженность выявленных метаболических эффектов в коре больших полушарий и таламической области особей ПЭ соотносится с формированием здесь структур положительного подкрепления, активация которых является обязатель*.лыг моментом котивационных установок (Буров и соавт., 1979). Отмечают (Усатенко и соавт., 1989), что потребление этанола обусловлено центральным» эффектами, вызванными снижением

энергообеспечения нейронов головного мозга. Увеличение добровольного потребления алкоголя в этих условиях является компенсаторной реакцией, направленной на ликвидацию энергетического дефицита.

Состояние углеводно-энергетического обмена у генетических линий мышей с различным предпочтением к этанолу.

Склонность к предпочтительному потреблению алкоголя находится под генетическим контролем, хотя и обнаруживает зависимость от некоторых средовых воздействий (СРогвапаег, 1980). Данные, полученные нами на мышцах генетических линий С57Вь/6 и СБА, соответственно с высоким и низким уровнем добровольного потребления этанола, свидетельствуют об их меньшей метаболической гетерогенности в отличие от крыс, отобранных из общей популяции. У мышей С57Вь/6 отмечается более низкая активность ГЛК печени, что указывает на прочную связь этого показателя с феноменом предпочтения этанола. Исследуемые линии не различаются в интактном состоянии по показателям углеводно-энергетического обмена в мозге.

На фоне острой алкогольной интоксикации исчезает изначальное различие по активности ГЛК между линиями, выявляется более высокая активность ПК в печени особей С57В1/6. При этом происходит однотипное повышение активности ДДГ* содержания глюкозо-6-фосфата и лактата, снижение уровня гликогена в печени мышей обеих линий. Более дифференцированные изменения отмечаются в мозге при нагрузке этанолом. Активность ПК повышается только у особей С57В1/6, а активность Г-6-ФДГ снижается в группе СБА. На фоне действия алкоголя у мышей С57ВУ6 выявляется более низкое содержание АТФ, повышенная активность КФК и АТФазы в сравнении с линией СВА. Это свидетельствует о торможении утилизации макроэнергетических соединений при острой алкогольной интоксикации только в мозге особей СВА, но не С57В1У6. Таким образом, прослеживается общая закономерность изменений углеводно-энергетического обмена на фоне действия алкоголя у нелинейных крыс и генетических линий мышей с различным предпочтением к этанолу. Результаты, полученные на разном экспериментальном материале (беспородные крысы, генетические линии мышей), подтверждают энергезависимый характер механизмов формирования инстинктивных установок к алкоголю.

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА УГЛЕВОДНО-
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ МОЗГА

Дозозависимые эффекты однократного введения этанола.

Степень функциональных и метаболических нарушений в ЦНС зависит от дозы и длительности действия этанола, что предполагает взаимосвязь этих процессов. В связи с этим детально были изучены дозозависимые эффекты острой алкогольной интоксикации на углеводно-энергетический обмен в различных структурах ЦНС. У интактных животных отмечаются межрегиональные различия в активности ферментов ПФП, цикла трикарбоновых кислот, скорости дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий в различных структурах мозга. Это, очевидно, обусловлено дифференцированным клеточным составом исследуемых отделов мозга, различающимся по скорости и специализации метаболизма, интенсивности электрофизиологических и нейромедиаторных процессов.

Однократное введение малой дозы этанола (1 г/кг) сопровождается незначительными отклонениями углеводного обмена в ткани мозга. При этом не изменяется функционирование гликолиза, содержание глюкозы и пирувата, проникновение радиоактивно меченой глюкозы через ГЗБ в исследуемых отделах ЦНС. Активность ферментов ПФП - Г-6-ФДГ, 6-ФГДГ и ТК снижается только в стволе мозга, что подтверждается при биохимическом и гистохимическом определении ферментов этого метаболического пути. На фоне слабовыраженной алкогольной интоксикации отмечаются признаки снижения утилизации макроэргических соединений, в частности КФ, в стволовой части мозга, на что указывает повышение здесь уровня КФ и снижение активности КФК. Содержание АТФ, АДФ и активность АТФазы при этом не изменяются, однако происходит снижение интенсивности дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях с использованием в качестве субстратов окисления 2-оксоглутарата и сукцината, которое в большей степени выражено в коре больших полушарий и таламической области (рис. 1). На фоне снижения интенсивности дыхания происходит увеличение коэффициента АДФ/0. В коре больших полушарий он увеличивается на 21% ($P*0,01$), в таламической области - на 28% ($P*0,001$) а в стволе мозга - на 81% ($PX0,001$) (субстрат окисления - 2-оксоглутарат). Это указывает

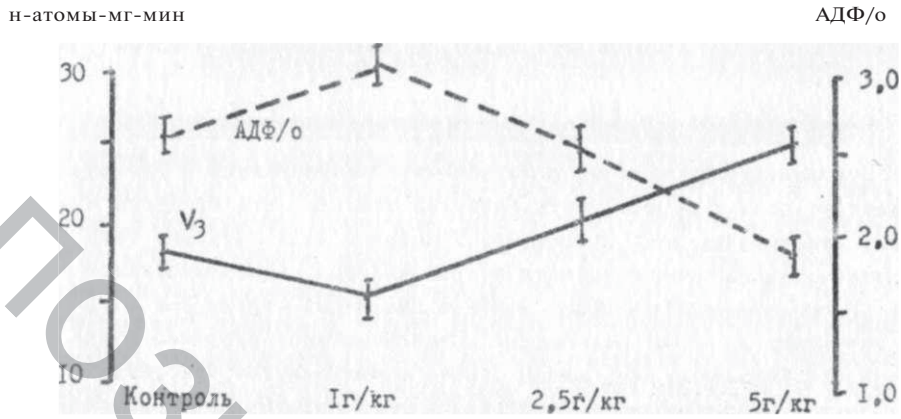


Рис. 1. Состояние дыхательной (—) (наноатомы мг белка«мин) и фосфорилирующей (« - -) функции митохондрий коры больших полушарий головного юзга при острой алкогольной интоксикации. Субстрат окисления - 2-оксоглутарат.



Рис. 2. Содержание глюкозы (1), активность фосфофруктокиназы (2) и Г-6-ФДГ (3), суммарный уровень высокоэнергетических соединений (4) в различных отделах головного мозга при однократном введении этанола в дозе 2,5 г/кг. Здесь и на Рис. 3-ч: К - кора больших полушарий; Т - таламическая область; С - ствол мозга, х- - статистически значимые различия в сравнении с контролем.

«а повышение эффективности окислительного фосфорилирования при слабовыраженной алкогольной интоксикации и, в известной степени, объясняет функциональную стимуляцию некоторых структур ЦНС при назначении небольших количеств этанола (С Гегко, 1986) .

С увеличением дозы вводимого этанола до 2,5 г/кг происходят более выраженные изменения метаболизма глюкозы и макроэргических соединений в ЦНС (рис. 2), При этом следует учитывать функциональное состояние ГЭБ, На фоне алкогольной интоксикации средней степени отмечается преимущественное снижение транспорта радиоактивно меченой глюкозы через ГЭБ в коре больших полушарий, что коррелирует с изменением здесь уровня субстратов и активности ферментов углеводного обмена. Активность лимитирующих ферментов гликолиза ФФК и ПК, а также ЛДГ повышается только в коре больших полушарий, не изменяясь в других образованиях мозга. Это обеспечивает наименьшее увеличение содержания глюкозы в этой области в сравнении с другими регионами ЦНС (рис. 2) . Избирательная активация гликолиза в коре больших полушарий обусловлена, очевидно, особым функциональным состоянием данного отдела мозга при умеренной алкогольной интоксикации, определяющим эмоциональные, физиологические и поведенческие эффекты этанола. Одним из факторов, обуславливающим более высокую скорость гликолиза в коре, является ц-ДМФ. Его содержание при назначении этанола в дозе 2,5 г/кг снижается в коре больших полушарий ($0,97 \pm 0,06$ и $0,76 \pm 0,067$ нМоль/г; $p < 0,01$), не изменяясь в других регионах мозга. Опытные данные указывают на непрямой механизм реализации эффектов этанола и ацетальдегида на активность ферментов гликолиза при острой алкогольной интоксикации средней степени. Выраженность избирательного ферментов ПФП увеличивается в этих условиях в направлении кора - ствол мозга, причем в коре больших полушарий их активность соответствует контрольному уровню, в таламической области снижается активность Г-5-ЛДГ и 6-ФГДГ, а в стволе мозга - ацетальдегидоксидазы и ТК,

Изменение энергетического обмена при введении средней дозы этанола проявляется в торможении утилизации макроэргических соединений в ткани мозга. Содержание АТФ статистически значимо увеличивается во всех отделах мозга, а уровень КФ в таламической области, мозжечке и гипоталамусе, не изменяясь в коре. Это согласуется с изменением активности ферментов метаболизма КФ -

- КФК. Суммарное содержание высокоэнергетических соединений (С Кигир е* а1., 1988) при этом увеличивается в коре на 26%, в таламической области - на 34%, а в стволе - на 45% в сравнении с контролем (рис. 2). Трансформация дыхательной и фосфорилирующей функций митохондрий на фоне алкогольной интоксикации средней степени проявляется в повышении скорости дыхания, которое в большей степени выражено в корковом отделе мозга, и снижении эффективности окислительного фосфорилирования (Рис. 1). Таким образом, при введении этанола в средней дозе выявляется специфичность метаболических изменений в коре больших полушарий. Они заключается в избирательной активации гликолиза, менее выраженном, в сравнении с другими регионами мозга, ингибировании ПФП и утилизации АТФ, повышенной скорости окислительного фосфорилирования. Это свидетельствует о более высокой интенсивности углеводно-энергетического обмена в коре больших полушарий на фоне умеренной алкогольной интоксикации.

Результаты, полученные при введении токсической дозы этанола (5 г/кг), указывают на функционирование в мозговой ткани защитных механизмов функционального и метаболического характера в данных условиях. Происходит нормализация транспорта глюкозы и этанола через ГЭБ, нарушенного при действии более низких доз алкоголя. Причем для глюкозы она проявляется в увеличении проницаемости через ГЭБ, а для этанола - в снижении. Это отражает функционирование активного защитного механизма на уровне ГЭБ при алкогольном интоксикационном стрессе. На фоне тяжелой алкогольной интоксикации активность ферментов гликолиза и ПФП в мозге не изменяется в сравнении со значениями контрольной группы. Содержание глюкозы, лактата и АТФ превышает контрольный уровень во всех исследуемых отделах мозга, а концентрация КФ выше в таламической области и стволе. Митохондрии ткани мозга отвечают на введение токсической дозы этанола повышением скорости дыхания во всех метаболических состояниях по Чансу. Однако на фоне активации дыхания митохондрий усугубляются признаки разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования, на что указывает снижение коэффициента АДФ/0 (рис 1). Это свидетельствует об усилении дезинтеграции митохондриальных мембран нервных клеток при действии высоких доз этанола, которая выражена однотипно в различных образованиях мозга, Аналогичный

дозозависимый ингибирующий эффект алкоголя выявлен в отношении связанного с митохондриальной мембраной фермента АТФазы. Обобщение данных о снижении уровня ц-АМФ, активности ферментов и содержания субстратов позволяет сделать заключение, что при тяжелой алкогольной интоксикации в ткани головного мозга проявляется функционально иной адаптационный механизм регуляции метаболизма. Подтверждают это опыты *in vitro*, где высокие концентрации этанола и ацетальдегида ингибируют ФФК, ПК и активируют ЛДТ. Данную особенность следует учитывать при разработке методов коррекции и лечения тяжелой алкогольной интоксикации в клинических условиях.

Влияние хронической алкогольной интоксикации.

Хроническое (6-месячное) потребление алкоголя приводит к значительным нарушениям углеводно-энергетического обмена в головном мозге. Степень этих нарушений имеет четкую региональную специфику, что свидетельствует об их важной роли в комплексном механизме адаптации нервной ткани к длительному действию этанола. Хроническая алкоголизация сопровождается снижением уровня гликемии (5.92 ± 0.18 и 4.07 ± 0.27 ммоль/л; $P < 0.01$) и повышением содержания лактата в крови (1.63 ± 0.10 и 2.63 ± 0.29 ммоль/л, $P < 0.05$). Это приводит к нарушению нормального обеспечения мозга глюкозой с понижением здесь ее концентрации - в коре больших полушарий оно составляет 42% ($P < 0.01$), в таламической области - 23% ($P < 0.05$), а в стволе мозга - 19% ($P < 0.05$). Активность ферментов гликолиза ГК, ФФК, ПК и ЛДГ достоверно повышается при 6-месячной алкогольной интоксикации в коре больших полушарий и стриатуме, не изменяясь в таламической области и стволе, что указывает на его активацию в первых двух мозговых образованиях. Нейрональные структуры коры наиболее чувствительны к депрессивному действию хронической алкоголизации (Кирпиченко и соавт., 1981), что предполагает преимущественное энергообеспечение функционально важных корковых процессов. Активация гликолиза в стриатуме может быть обусловлена ускоренным здесь кругооборотом дофамина (Анохина, 1988), что требует соответствующих энергозатрат.

Активность дегидрогеназ ПФП повышается при 6-месячной алкогольной интоксикации в ряде образований мозга, однако степень

активации нивелируется в направлении кора - ствол. Активность ТК снижается в стволе, не изменяясь в других регионах ЦНС. Такая направленность изменений активности дегидрогеназ и ТК в различных структурах ЦНС обусловлена динамически меняющимися потребностями в фосфорных эфирах пентоз» которые могут автономно синтезироваться посредством только окислительных или неокислительных реакций ПФП. Для выявления диагностической ценности и информативности определения активности ферментов ПФП в энзимодиагностике алкоголизма они были исследованы в клинических условиях. У больных хроническим алкоголизмом ПНШ стадий при поступлении в наркологическую клинику снижена активность ТК в цельной крови и лейкоцитах :а 26% и 38% соответственно, повышен ТДФ-эффект и активность Г-6-ФДГ в эритроцитарной фракции. Активность ТК при этом в эритроцитарной массе не изменяется, что указывает на большую эффективность исследования лейкоцитов при выяснении глубины Б[^]-гиповитаминоза, Для повышения чувствительности метода оценки обеспеченности больных алкоголизмом тиакрином было рекомендовано и внедрено в лечебную практику наркологических отделений Гродненского ОПНД комплексное определение активности ТК в лейкоцитах и Г-6-ФДГ в эритроцитарной фракции.

Длительное потребление этанола сопровождается нарушением энергетического обмена в головном мозге крыс. Содержание АТФ снижается в таламической области и стволе, статистически значимо не изменяясь в коре больших полушарий (2,37 ± 0,19 и 1,45 ± 0,16, P*0,001; 2,24 ± 0,21 и 1,31 ± 0,1, P**Pc 0,001; 2,58 ± 0,22 и 2,03 ± 0,17 нкМоль.г, P*0,1 соответственно) . Уровень КФ также снижается только в двух первых образованиях мозга. Это обуславливает снижение суммарного уровня макроэргических соединений, которое в большей степени проявляется в таламической области, стволе и в меньшей степени - в коре больших полушарий. Общая АТФезная активность снижается во всех исследуемых отделах мозга, а активность #а*. К* - АТФазы и КФК - только в стволе мозга. Таким образом, при хронической, 6-месячной, алкогольной интоксикации происходит активация гликолиза и менее выраженное угнетение энергетического обмена в коре больших полушарий и стриатуме, что обеспечивает сохранение здесь более высокого энергетического уровня.

>гл83од»о-энергетический обмен в различных образованиях
головного мозга при алкогольном абстинентном синдроме

Одним из интегральных механизмов, лежащих в основе формирования ААС, является развитие субстратного и соответственно энергетического дефицита в ЦНС (Оегг *eg ей...*, 1984), Назначение совместно с этанолом соли молочной, пировиноградной и £ -
-оксималяной кислот препятствует развитию ААС (Успенский и соавт., 1988). Для расшифровки механизмов этих изменений было изучено функционирование основных путей метаболизма глюкозы и энергетического обмена в мозге в динамике развития ААС.

Пятидневная форсированная алкоголизация не изменяет содержание глюкозы, пирувата и лактата крови. Уровень глюкозы в ткани мозга при этом повышается, но в различной степени в отдельных его структурах. В коре больших полушарий он увеличивается на 60# (Р40,01), в стволе мозга - на 442 (Р*0,02), в мозжечке - на 11% (Р*-0,02) и в таламической области - на 33\$ (Р*-0,05) в сравнении с контрольной группой. Активность ферментов гликолиза - ФФК, ПК, ДДГ- и дегидрогеназ ПФП повышается в таламической области и стволе (рис. 3). Как отмечалось выше, однократное введение средней дозы этанола (2,5 г/кг) сопровождается избирательной активацией гликолиза только в коре больших полушарий. Следовательно, гликолиз играет важную роль в метаболической адаптации отдельных структур головного мозга при различных формах алкогольной интоксикации. Региональность этих изменений в ЦНС определяется дозой и длительностью действия этанола. Уровень лактата после 5-дневного введения алкоголя увеличивается во всех исследуемых отделах мозга, а концентрация пирувата снижается в таламической области. Содержание АТФ при этом снижается в таламической области и стволе, а КФ - в этих же отделах и коре больших полушарий. Суммарное содержание высокоэнергетических соединений более выражено снижается в таламической области (6,02 и 4,28 мкМоль/г) и стволе (6,03 и 4,35 мкМоль/г), чем в коре (5,80 и 4,69 мкМоль/г) и мозжечке (6,40 и 5,61 мкМоль/г) (рис. 4), В первых двух отделах мозга происходит преимущественное снижение энергетических ресурсов при хронической алкогольной интоксикации, что указывает на повышенную чувствительность энергетического обмена

здесь к ингибирующему действию этанола. Изменение уровня макроэргических соединений в ткани мозга после пятидневной алкоголизации отражает состояние путей их метаболизма. Общая АТФ-азная активность повышается в таламической области и стволе, а активность КФК снижается в мозжечке.

Через одни сутки после прекращения алкоголизации, на фоне максимальных поведенческих проявлений абстиненции, наблюдаются существенные нарушения углеводно-энергетического обмена. В крови снижается содержание пирувата ($76,2 \pm 6,3$ и $52,3 \pm 6,0$ мкмоль/л; $P \pm 0,02$), повышается уровень глюкозы ($5,33 \pm 0,37$ и $6,91 \pm 0,58$ ммоль/л; $P * 0,05$) и лактата ($1,92 \pm 0,21$ и $3,14 \pm 0,25$ ммоль/л; $P \wedge 0,01$), что указывает на существенные сдвиги редокс-состояния. В мозге содержание глюкозы продолжает увеличиваться, превышая контрольный уровень на 54-91% в различных морфологических структурах. Этому способствует развивающаяся гипергликемия, а также увеличение захвата глюкозы мозговой тканью, регистрируемое на данной стадии ААГ (Eckardt et al., 1986). Активность ферментов ПФП и гликолиза, за исключением ПК, снижается до контрольного уровня в большинстве отделов мозга (рис. 3). Пик поведенческих симптомов ААС совпадает с наиболее выраженными отклонениями энергетического обмена в ткани мозга. Содержание АТФ через одни сутки после прекращения назначения этанола снижается во всех отделах мозга, но наиболее выражено в коре ($2,06 \pm 0,15$ и $1,23 \pm 0,09$ мкмоль-г, $P \pm 0,001$) и стволе ($2,19 \pm 0,17$ и $1,27 \pm 0,10$ мкмоль-г, $P < 0,001$). Еще в большей степени снижается уровень КФК - в коре больших полушарий - на 50%, а в мозжечке и стволе - на 49% в сравнении с контролем. О резком снижении энергетического уровня в ткани мозга к концу первых суток абстиненции свидетельствует суммарное содержание высокоэнергетических соединений (рис. 4). В коре больших полушарий оно снижается на 40%, в стволе мозга - на 41%, в таламической области на 30% и в мозжечке на 23%. Эти данные прямо подтверждают предположение (Degg et al., 1983), что одним из факторов, способствующих развитию ААС, является возникновение энергетического дефицита в ЦНС. Снижение уровня АТФ через сутки после прекращения алкоголизации сопряжено с активацией АТФазы, проявляющейся во всех отделах мозга. Повышение общей АТФазной активности обусловлено за счет акти-

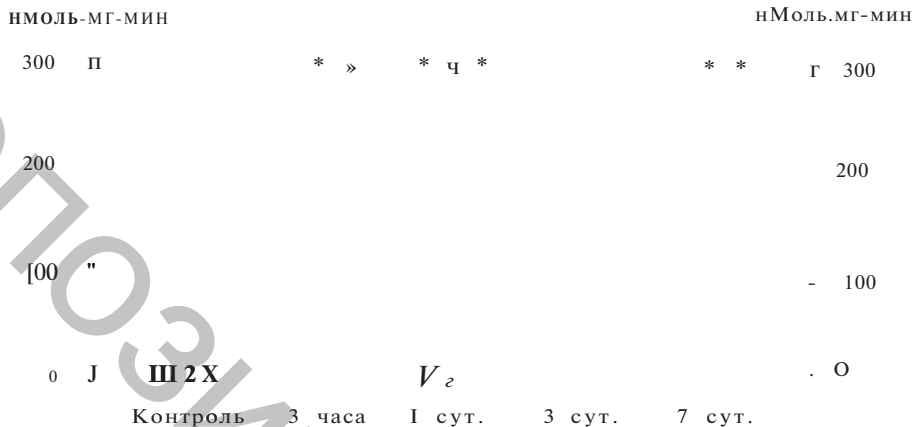


Рис. 3. Активность пируваткиназы (нМоль-мг белка.ин) в головной мозге о динамике развития алкогольного абстинентного синдрома.



Рис 4. Суммарное содержание высокоэнергетических соединений (м^Чоль.г) а головном мозге в динамике развития алкогольного абстинентного синдрома.

вазии $N a^*$. K^* - АТФазы, но не -зависимой АТФазы. Активность КФК при этой снижается, а содержание АДФ и фосфора неорганического повышается во всех отделах мозга и отражает понижение уровня АТФ и КФ* Повышение активности СДГ на фоне снижения энергетического уровня указывает на включение компенсаторных механизмов с участием цикла трикарбоновых кислот или цепи тканевого дыхания.

Через трое суток после прекращения введения этанола профиль гликемии нормализуется, содержание лактата в крови продолжает увеличиваться, а пирувата снижаться, достигая уровня $194 \mu\text{M}$ и $66 \mu\text{M}$ соответственно в сравнении с контрольной группой, К этому сроку абстиненции происходит нормализация большинства показателя углеводного обмена в ткани мозга. Содержание глюкозы остается повышенным, в сравнении с контролем, в коре больших полушарий и мозжечке, Активность ФФК, ПК, ЛДГ, дегидрогеназ ПФП, концентрация пирувата и лактата в исследуемых образованиях мозга в этот период соответствует исходному уровню (рис, э). Активность ТК через трое суток абстиненции снижается в коре больших полушарий (1095 ± 72 и 871 ± 68 нМоль.мг#чао, $P^* 0,05$) и таламической области (1117 ± 49 и 903 ± 81 нМоль-мг.час; $PA 0,05$), что может быть связано с перераспределением ферментного спектра (ХеуааХпвБаш, Рхчги, 1988) или нарушением обмена тиамин в ТЕВ-ни мозга при ААС, К данному сроку абстиненции происходит регрессия отклонений энергетического обмена в ЦНС. Содержание АТФ и КФ нормализуется в таламической области и мозжечке, оставаясь пониженным в коре больших полу **вари* и** стволе. Концентрация АДФ превышает уровень контрольной группы в коре, отводе мозга и мозжечке на $65 \mu\text{M}$, $41 \mu\text{M}$ и $34 \mu\text{M}$ соответственно. Суммарное содержание высокоэнергетических соединений повышается в сравнении с предыдущим сроком абстиненции (1 сутки), однако остается сниженным в коре и стволе мозга по отношению к исходному уровню (рис. 4), Следовательно, наиболее выведенной снижение энергетического уровня в этих отделах, отмечаемое на ввота абстиненции, сохраняется и через трое суток после прекращения алкоголизации Общая АТФазная активность снижается до значений контрольной группы в коре, таламической области, мозжечке и стриатуме, оставаясь повышенной в стволе мозга. Активность КФК также нормализуется в большинстве структур ЦНС, что свидетельствует о восстановлении об-

лансированного динамического равновесия между пулами АТФ и КФ к данному сроку абстиненции.

Спустя семь дней после прекращения введения этанола содержание пирувата в крови нормализуется, а уровень лактата превышает контрольный уровень на 45% ($P < 0,05$). В стволе мозга в этот период повышено содержание глюкозы и пирувата на 332% ($P < 0,05$) и 11% ($P < 0,01$) соответственно, а в мозжечке количество пирувата на 41% ($P < 0,01$), Активность ФФК превышает контрольный уровень в стриатуме и стволе, а ПК - в большинстве исследуемых отделов мозга (рис. 3), тогда как активность ЛДГ и содержание лактата не отличаются от исходного уровня, Это указывает на активацию аэробного гликолиза в мозге к концу недельного срока абстиненции. Выявленный эффект может быть обусловлен необходимостью повышенных энергозатрат на нормализацию нейромедиаторных и электрофизиологических процессов, восстановление концентрационных градиентов, структуры нейрональных и глиальных мембран, нарушенных в ранние сроки ААС. Активность ферментов ПФП при этом соответствует контрольному уровню. Через неделю после прекращения форсированной алкоголизации в мозге выявляются отклонения параметров энергетического обмена, В стволе снижено содержание АТФ ($2,19 \pm 0,17$ и $1,42 \pm 0,12$ мкмоль/г; $P < 0,01$) при повышенном уровне АДФ ($0,66 \pm 0,07$ и $0,88 \pm 0,06$ мкмоль/г; $P < 0,05$). Происходит снижение содержания КФ, регистрируемое во всех отделах мозга и колеблющееся в пределах 582 - 15% от значений контрольной группы. Данное изменение связано очевидно, с значительным ингибированием активности КФК, которой в коре больших полушарий выражено на 62%, таламической области - на 52%, мозжечке - на 45%, стволе мозга - на 51% и стриатуме - на 65%. Общая АТФазная активность в этот период не отличается от контроля, а активность L^+a^* , K^+ -АТФазы остается повышенной в коре и стволе мозга. Суммарное содержание высокоэнергетических соединений нормализуется в коре и таламической области, оставаясь пониженным в стволе (рис. 4),

Таким образом, состояние углеводно-энергетического обмена в ткани головного мозга резко нарушается при ААС. Эти нарушения имеют стадийный характер с максимумом проявлений через одни сутки после прекращения введения этанола. Снижение энергетического уровня дополняет пеструю картину патохимических нарушений в ткани мозга в период лишения алкоголя и, по всей вероятности, усу-

губляет нейротоксические изменения. Данные о повторных, после предыдущей нормализации, отклонениях углеводного и энергетического обменов через неделю после прекращения алкоголизации имеют не только теоретическое, но и прикладное значение. Они могут быть использованы для расшифровки молекулярных механизмов соматических, функциональных и поведенческих расстройств в отдаленные сроки абстиненции, а также в выработке методов их коррекции.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В МОЗГЕ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Эффекты однократного назначения противоалкогольных препаратов.

Важное практическое значение имеют данные о влиянии фармакологических препаратов, используемых для лечения различных проявлений алкоголизма, на метаболический статус в отдельных образованиях голодного мозга. Нами были исследованы препараты, используемые для аверсивной терапии алкоголизма - тетурем, цианамид, метронидазол, фуразолидон, апоморфин, а также психотропные средства - карбонат лития, хлордиазепоксид и хлорпротиксен, применяемые в наркологической практике. Определенный интерес представляют сведения об острой токсичности этих препаратов. В данном случае они носят прикладной характер в связи с экспериментально обусловленной необходимостью **Определения острой токсичности**. Были у крыс при внутривенном введении равно (г/кг) для тетурама $9,70 \cdot 0,54$; метронидазола $6,85 + 0,53$; апоморфина $3,05 + 0,23$; Фуразолидона $3,01 \cdot 0,28$; цианамида $1,60 > 0,27$; лития карбоната $0,80 + 0,06$; хлордиазепоксида $0,78 \cdot 0,05$ и хлорпротиксена $0,085 + 0,0033$. Из группы соединений с аверсивным действием наименьшей острой токсичностью обладает тетурам. Следовательно, многочисленные сведения о высокой токсичности тетурама в клинике объясняются его замедленной элиминацией с кумуляцией эффекта при курсовом назначении.

Определение уровня этанола и ацетальдегида при моделировании препарат-алкогольных реакций подтверждает аверсивный механизм действия цианамида, тетурама, метронидазола. Следует выделить вычлительную аверсивную активность хлорпротиксена, который в качестве нейролептика используется для купирования острых алкогольных психозов. Это подтверждается при определении параметров фармакокинетики этанола на фоне действия хлорпротиксена. Содер-

жание этанола в крови превышает уровень контрольной группы через 0,5 - 1,5 часа, а концентрация ацетальдегида через 0,5 - 2,5 часа после введения алкоголя. По влиянию на активность альдегиддегидрогеназы (АлДГ) мозга исследуемые препараты можно разделить на три группы (табл. 2). Препараты аверсивного действия - тетурам, цианамид и метронидазол - при их совместном действии с этанолом оказывают наиболее выраженное ингибирующее влияние на активность АлДГ во всех отделах ЦНС при использовании в качестве субстрата ацетальдегида (АлДГ-А) и бензальдегида (АлДГ-Б). Активность АлДГ-А снижается в различных отделах мозга на 65-91% в сравнении с острой алкоголизацией, а активность АлДГ-Б - на 35-85%. Это совместно с повышением уровня ацетальдегида в крови может обеспечивать проникновение его внутрь нейронов и дальнейшую реализацию нейротоксических эффектов. Вторую группу составляют психотропные препараты - карбонат лития, хлорпротиксен и хлордиазепоксид, оказывающие умеренное ингибирующее влияние на АлДГ, которое проявляется дифференцированно в отдельных структурах мозга. Лития карбонат на фоне действия этанола ингибирует активность АлДГ-А в коре, таламической области и мозжечке, а активность АлДГ в коре и стволе мозга. Хлордиазепоксид статистически значимо снижает активность АлДГ-А в трех, а хлорпротиксен в двух из четырех изучаемых отделов мозга. Максимальная степень ингибирования в этой группе препаратов для АлДГ-А составляет 48%, а для АлДГ-Б 42%. К третьей группе препаратов относятся фуразолидон и апсморфин, которые не оказывают влияния на активность АлДГ в ткани мозга. Преимущественное ингибирование АлДГ-А в коре больших полушарий и мозжечке может определять локальное проявление нейротоксических эффектов ацетальдегида при потреблении алкоголя на фоне действия препаратов.

Эффекты исследуемых препаратов на углеводно-энергетический обмен в ткани мозга разноплановы, проявляясь дифференцированно в различных его морфологических образованиях. При однократном назначении этанола на фоне действия препаратов только тетурам и фуразолидон оказывают нормализующее влияние на метаболизм глюкозы и макроэргических соединений в мозге. Тетурам снижает содержание глюкозы и лактата, нормализует активность ДДГ и ферментов ПФП, нарушенных при острой алкогольной интоксикации. При тетурам-алкогольной реакции понижается, в сравнении с назначением этанола.

Таблица 2

Активность альдегиддегидрогеназы (нМоль.г ткани-мин) в головном мозге крыс через один час после однократного внутрибрюшинного введения этанола (2,5 г/кг) на фоне действия фармакологических препаратов (1/10 УЦд) (субстрат-ацетальдегид)

Группа	Кора	Таламическая область
Контроль	90,5 + 8,3	101,2 • 9,9
Этанол	107,6 + 7,9	123,2 • 10,8
Тетурам	20,8 • 1,6 *	35,1 + 3,0
Цианамид	32,7 + 2,3 *	24,9 • 1,8 »
Метронидазол	23,2 • 1,7 *	23,5 + 2,9 и
Лития карбонат	55,7 . 5,8 *	88,3 • 7,9 »
Хлорпротиксен	70,6 • 5,6 *	98,0 • 7,3
Хлордиазепоксид	75,9 • 8,4 *	101,8 • 12,2
Фуразолидон	85,7 • 6,9	128,0 • 9,5
Апоморфин	80,7 + 9,1	100,3 • 8,3

* - статистически значимые изменения в сравнении с алкогольной интоксикацией

уровень АТФ в таламической области и стволе, а содержание КФ во всех исследуемых отделах мозга. Это указывает на реактивацию скорости метаболизма макроэргических соединений и подтверждается снижением их суммарного содержания в мозге. Корректирующий эффект тетурама на углеводно-энергетический обмен отмечается в таламической области, стволе и в меньшей степени проявляется* в коре больших полушарий. Фуразолидон при совместном назначении с этанолом оказывает преимущественное влияние на углеводно-энергетический обмен в коре больших полушарий. Оно проявляется в нормализации активности ферментов гликолиза, уровня АТФ, КФ и лактата, повышенных на фоне острой алкогольной интоксикации. В стволовой части мозга при фуразолидон-алкогольной реакции повышение

скорости утилизации макроэргических фосфатов отмечается при неизменной интенсивности гликолиза. Метронидазол, карбонат лития, апоморфин, хлордиазепоксид и хлорпротиксен в большей или меньшей степени угнетают катаболизм глюкозы и макроэргических соединений в ряде структур ЦНС, потенцируя эффекты острой алкогольной интоксикации. Цианамид занимает в этом ряду промежуточное положение, ингибируя гликолиз и ПФП, но активируя катаболизм КФ.

Курсовое введение препаратов. Принудительная 6-месячная алкоголизация крыс приводит к формированию у них выраженного предпочтения этанола, которое проявляется в условиях свободного выбора. Противоалкогольная активность, регистрируемая по потреблению 15% раствора этанола или воды в условиях свободного выбора, при 7-дневном назначении препаратов снижается в ряду цианамид карбонат лития >• тетурам > метронидазол. Цианамид с первых суток его внутрижелудочного введения резко изменяет характер потребления жидкости. До назначения цианамид животные потребляли в среднем 44 мл 15% раствора этанола и 15 мл воды в пересчете на кг массы тела в сутки. В течение 7-дневного введения цианамид объем потребления составил 13 мл этанола и 66 мл воды кг»сутки. Метронидазол обладает менее выраженным эффектом, снижая объем потребляемого этанола с 44 мл до 35 мл.кг»массы» •сутки. Для цианамид, тетурама и метронидазола снижение потребления этанола согласуется с повышением уровня ацетальдегида в крови на фоне алкогольной интоксикации, что подтверждает аверсивный принцип их действия. Влияние лития на выраженность алкогольной мотивации реализуется посредством других механизмов и может быть обусловлено его воздействием на активность гипоталамических центров нейроэндокринной регуляции и трансформацией вкусовой реакции на алкоголь (C Boland, Stern, 1980). На фоне хронической алкогольной интоксикации коррегирующее влияние на углеводно-энергетический обмен в мозге оказывают метронидазол и цианамид. При курсовом введении метронидазола активируется анаэробный гликолиз в таламической области и стволе, а содержание глюкозы повышается в коре, таламической области и стволе, достигая уровня контрольной группы. Метронидазол ингибирует ферменты ПФП в корковом отделе мозга, где скорость этого метаболического пути при хронической алкогольной интоксикации повышается в большей степени. Введение метронидазола сопровождается повышением содержания АТФ и КФ в ря-

де структур мозга, тогда как при хронической алкоголизации их уровень понижается. При назначении цианамида в стволовой части мозга повышается уровень глюкозы, АТФ и КФ, в таламической области возрастает концентрация АТФ, а в коре больших полушарий - глюкозы и КФ, Уровень лактата на фоне действия цианамида снижается в таламической области и стволе, что отражает изменение редокс-состояния за счет торможения активности АдДГ. Тетурам оказывает определенное нормализующее влияние на отдельные ферменты гликолиза и ПФП, однако интенсивность энергетического обмена остается на достаточно низком уровне, Курсовое введение карбоната лития сопровождается ингибированием ферментов гликолиза и повышением содержания лактата в большинстве исследуемых отделов мозга. Содержание АТФ и КФ увеличивается при этом в коре и таламической области, оставаясь на прежнем уровне в стволе мозга.

Полученные данные о нейрохимической активности препаратов, применяемых для лечения алкоголизма, являются основой для разработки методов целенаправленной метаболической коррекции нарушений углеводно-энергетического обмена при фармакотерапии этого заболевания.

* * *

Общая оценка полученных результатов позволяет заключить, что состояние углеводно-энергетического обмена в ткани головного мозга является важным патогенетическим звеном в механизмах формирования основных проявлений алкоголизма - феномена алкогольной мотивации, толерантности к острой и хронической интоксикации этанолом, алкогольного абстинентного синдрома, нейротоксических осложнений при фармакотерапии этого заболевания. Локальное изменение интенсивности энергопроизводящих процессов отражает неодинаковую функциональную активность отдельных структур ЦНС и их дифференцированное участие в реализации эффектов этанола *ЕЧ*. различных стадиях алкоголизма.

В Ы В О Д И

I, Бысо'-ий уровень алкогольно", мотивации у беспородных бе-

лих крыс соответствует более низкой интенсивности углеводно-энергетического обмена в печени и ряде образований головного мозга. Острая алкогольная интоксикация (2,5 г/кг массы тела) сопровождается активацией ферментов гликолиза, лентозофосфатного пути, утилизации АТФ и креатинфосфата в большинстве структур ЦНС крыс ПЭ, но не ПВ, с преимущественной локализацией эффекта в коре больших полушарий и таламической области.

2, Генетические линии мышей с высоким (С57ВУ6) и низким (СБА) уровнем алкогольной мотивации менее гетерогенны по показателям углеводно-энергетического обмена в печени и мозге в сравнении с крысами, отобранными по этому признаку из общей популяции. Острая алкогольная интоксикация активирует некоторые звенья метаболизма глюкозы и макроэргических соединений в печени и мозге мышей »57В1/6, не вызывая такого эффекта у особей линии СБА.

3, Региональные нарушения углеводно-энергетического обмена в мозге при острой алкогольной интоксикации определяются дозой «водимого зтаяоль»:

- а) на фоне слабовыраженной алкогольной интоксикации (1 г/кг массы тела) происходит снижение интенсивности дыхания и повышение эффективности окислительного фосфорилирования митохондрий различных отделов мозга. Отклонения в метаболизме глюкозы и макроэргических соединений отмечаются при этом в стволовой части мозга;
- б) алкогольная интоксикация средней степени (2,5 г/кг массы тела) характеризуется более высокой скоростью метаболизма глюкозы и утилизации АТФ в коре больших полушарий в сравнении с другими образованиями мозга, что достигается посредством сложного регуляторного механизма с участием гемато-энцефалического барьера и ц-АМФ;
- в) при тяжелой интоксикации этанолом (5г/кг массы тела) в тканях; МОР, включаются защитные механизмы метаболического характера, стабилизирующие углеводно-энергетический обмен на более низком функциональном уровне.

4, Хроническая (6-ти месячная) алкогольная интоксикация сопровождается активацией гликолиза, менее выраженным угнетением скорости утилизации высших энергетических соединений в коре больших полушарий и стриатуме.

5, Для повышения чувствительности метода оценки обеспечен -

ности витамином 3^{\wedge} больных алкоголизмом рекомендуется комплексное определение активности транскетолазы в лейкоцитах и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитарной фракции крови,

6. Снижение суммарного содержания высокоэнергетических соединений в ткани мозга, наиболее выраженное в коре больших полушарий и стволе, имеет важное патогенетическое значение в развитии ААС. Изменения углеводно-энергетического обмена в ЦНС при ААС носят стадийный характер с максимумом отклонений через одни сутки и повторным проявлением через семь дней после отмены этанола.

7. При назначении препаратов, используемых для лечения алкоголизма, выраженность аверсивного эффекта не коррелирует с изменениями углеводно-энергетического обмена в мозге. Фуразолидон и тетурам нормализуют метаболизм глюкозы и макроэргических соединений в ЦНС при острой алкогольной интоксикации, а метронидазол и цианамид - при хронической алк^{гольн.} интоксикации.

8. На основании всех полученных данных можно заключит*, что функциональное состояние углеводно-энергетического обмена в различных отделах мозга является важным патогенетическим звеном, определяющим реакцию ЦНС на алкоголь, отражает их дифференцированное участие в реализации эффектов этанола на различных стадиях алкоголизма и должно учитываться при разработке методов диагностики, профилактики и лечения этого заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТШ ДИССЕРТАЦИИ .

1. Лелевич В.В., Начальные этап* гликолиза у крыс о различной алкогольной мотивацией // Здравоохранение Белоруссии* - 1984. - * 1. - С. 68-69.

2. Лелевич В.В., Островский Ю.М., Лукакик Н.К. Особенности обмена глюкозы у крыс с различной алкоголььюо мотивацией // Вопросы мед. химии. - 1984, - # 4. - С. 32-36,

3. Островский Ю.Мо, Садовник М.Н., Сатеновская В,И,, Островский С В., Селевич М.И., Букс В,У., Лелевич В.В.,. лучших Н.К. Метаболические эффекты этанола у животных о различным отяолением к нему // Биологические основы алкоголизма. - М.» Т384» - С. 142-148.

4» Лелевич В.В., Тарасов О.А., Лукашик Н.К., Сатановская В.И., Островский Ю.М. Некоторые особенности гормональной регуляции гликемии у крыс с различной алкогольной мотивацией // Проблемы эндокринологии. - 1986. - * 1. - С. 53-56.

5. Лелевич В.В., Лукашик Н.К. Характеристика некоторых показателей энергетического обмена в головном мозге крыс при острой алкогольной интоксикации и действии тетурама // Тезисы докладов 3 Гродненской конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно. 1986. - С. 72-73.

6. Лелевич В.В., Климович В.З., Гайдашев Г.Е., Лукашик Н.К. Особенности метаболизма у крыс с различными поведенческими реакциями // 5 Всесоюзный биохимический съезд: Тезисы стендовых сообщений. - М., 1986. - Т. 2. - С. 207.

7. Лелевич В.В. Связь отклонений в обмене глюкозы с феноменом алкогольной мотивации у крыс // Актуальные проблемы наркологии: Тезисы докладов Всесоюзной конференции молодых ученых и специалистов. - Киев, 1986. - С. 48-49.

6. Лелевич В.В., Лукашик Н.К. Функционирование гликолиза в различных отделах головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации и действии тетурама // Вести АН БССР. Сер. биол. наук. - 1987. - * 2. - С. 72-75.

9. Qetrowaky Yu.M., Sadownik M.N., Satanowskaya V.I., Oetrow-eky S.Yu., Selewich M.I., Buko V.U., Lelewich V.V., Kedrow V.O., Lukashik Я.К. Metabolic comfort and motivation behind preference for ethanol over water // Motivation in Functional systems. - N.Y.-London, 1987. - P. 257-266.

10. Лелевич В.В. Влияние этанола и метронидазола на гликолиз в некоторых отделах головного мозга крыс // Вопросы мед. химии. - 1987. - * 5. - С. 139-142.

П. Лелевич В.В. Влияние лития карбоната на гликолиз в различных отделах головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации // Фармакология и токсикология. - 1987. - * 6. - С. 85-87.

12. Лелевич В.В. Влияние метронидазола на энергетический обмен в различных отделах головного мозга крыс в условиях острой алкогольной интоксикации // Тезисы докладов 4 Гродненской конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно. 1987. - С. 100.

13. Лелевич В.В., Курбат Н.М. Сравнительная характеристика острой токсичности препаратов с противоалкогольной активностью. -

М., 1987. - 12 о. - Деп, а ВИНТИ 17,12.87, * 8896-887.

14. Кораблев Н.В., Курбат Н.М., Лвлевич В»В. Фармакокинетика и протлвоалкогольная активность мвтронидазола (обзор лите - ратуры) / Ред. журнала Фармакология и токсикология. - М., 1987. - 16 о. - Деп. в ВИНТИ 17.07.87, * 5162-887.

15. Островский Ю.М., Сатановская В.И., Островский С.Ю, , Селевич М.И., Лелевич В.В, Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя. - Минск: Наука и техника, 1988, - 263с.

16. Кораблев М.в., Курбат Н.М., Лелевич В.В. Некоторые ас - пекты фармакокинетики спирта этилового (обзор литературы,). - М., 1988. - 23с. - Деп. в ВИНТИ 14.01,88, * 279-888.

17. Лелевич В.В., Киселевский Ю.В., Климович В.В., Остров - ский С Б., Лукашик Н.К, Определение уровня ферментов пентозо - фосфатного пути для диагностики алкоголизма // Здоровоохранение Белоруссии. - 1988. - * I I . - С. 31-33,

18. Лвлевич В»В. Характеристика комбинированного действия цианамида кальция и этанола на гликолиз в различных отделах го - ловного мозга крыс. / Ред. журнала Фармакология и токсикология, - М., 1988. - Юс, - Деп. в ВИНТИ 03.05.88, * 3326-888.

19. Лелевич В.В., Панченко Л.Ф. Сравнительная характери - ка эффектов тетурама и мвтронидазола на энергетический обмен в головном мозге крыс при острой алкогольной интоксикации // Процессы биоэнергетики и структурно-функциональные свойства био - логических мембран в норме и в условиях патологии. - Саратов , 1988. - С. 131-135.

20. Лелевич В.В., Лукашик Н.К. Метаболизм глюкозч в различ - ных структурах головного мозга при острой алкогольной интокси - кации на фоне лечения тетурамом // Медико-биолсгические пробле - мы алкоголизма: Материалы Всесоюзной научной конф. - М., 1988. - С. 81-85.

21. Лелевич В.В. Некоторые механизмы нейрохимического дейст - вия хлордиазепоксида при алкогольной интоксикации // Тезисы док - ладов 5 Гродненской конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно. 1989. - С. 40.

22. Лелевич В.В. Влияние фуразолидона и аломорфина на состоя - ние гликолиза в головном мозге крыс при острой алкогольной кн - токсикации // Фармакология и токсикология природных и синтети -

ческих соединений: Тезисы докладов 5 съезда фармакологов и токсикологов БССР. - Минск, 1989. - С. 73.

23. Пронько П.С., Лелевич З.В., Лиопо А.В. Влияние антиалкогольных препаратов различных классов на фармакокинетику этанола и обмен ацетальдегида при острой алкогольной интоксикации // Там же, - С. 99.

24. Панченко Л.Ф., Лелевич З.В. Механизмы действия этанола на углеводно-энергетический обмен в головном мозге (обзор литературы) // Пот. физиология и экперим. терапия. - 1989. - № 3 т.С. 83-88.

25. Лелевич В.В.,Пронько П.С, Лиопо А.В., Денискояец А.А. Воздействие препаратов с противоалкогольной активностью на фармакокинетику этанола // Фармакология и токсикология. - 1989. - № 1. - С. 35-88.

26. Лелевич В.В., Заборовский Г.И. Влияние алкоголизма на трудоспособность и средний продолжительность предстоящей жизни // Медико-биологические аспекты повреждения и компенсации. Проблемы алкоголизма и здоровый образ жизни: Тезисы докладов Республиканской конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно, 1989. - С. 13.

27. Лелевич В.В., Обозная О.Н. Состояние гликолиза в различных отделах мозга при алкогольном абстинентном синдроме // Там же, - С. 14.

28. Кораблев М.В*, Лелевич В.В. Характеристика энергетического обмена в различных отделах головного мозга крыс при действии этанола и карбоната лития // Фармакология и токсикология. - 1989. - # 5. - С. 83-86.

29. Лелевич З.В. Влияние этанола на проницаемость гематоэнцефалического барьера для глюкозы. - М., 1990. - Юс. - Деп. в ВИНТИ 29.03,90, » 1683-590.

30. Лелевич В.З, Активность ферментов пентозофосфатного пути в головном мозге крыс при тетурам- и цианамидологольных реакциях // Вести АН БССР. Сер. биол. наук, - 1990. - * 2. - С. 82-84.

31. Киселевский Ю.В.. Лелевич В.В. Особенности заключительных этапов гликолиза в миокарде крыс с различной алкогольной мотивацией // Зопробы мед. химии, - 1990, - * 3. - С 78-79.

32. Лелевич В.З., Панченко Л.Ф» Эффекты этанола и противо -

алкогольных препаратов на метаболизм глюкозы в головном мозге // Тезисы докладов 8 съезда невропатологов, психиатров и наркологов УССР. - Харьков, 1990. - Т. I. - С. 412.

33. Лелевич В.В. Дозозависимые эффекты этанола на гликолиз в различных отделах головного мозга крыс / Ред. журнала Фармакология и токсикология. - М., 1990. - 11с. - Деп. в ВИНТИ 23.11.90, * 5887-890.

34. Лелевич В.В. Эффекты хронической алкогольной интоксикации на энергетический обмен в головном мозге // Тезисы 6 Гродненской конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно, 1990. - С. 9.

35. Панченко Л.Ф., Лелевич В.Л. Соотношение путей метаболизма глюкозы в головном мозге при острой алкогольной интоксикации / Ред. журнала Бел. эксперта-, биол. и мед., - М., 1990, - 12с. - Деп. в ВИНТИ 23.10.90, * 5448^B90^

36. Лелевич В.В., Лис Р.Е. Гистохимическая характеристика активности ферментов цикла трикарбоксных кислот в головном мозге крыс при острой алкогольной интоксикации // Вести АН БССР, Сер. биол. наук, - 1991. - if I, - С. 86-88.

37. Лелевич В.В. Состояние пентозофосфатного пути в головном мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации // Там же. - 1991, - * 2. - С. 109-111.

38. Лелевич В.В. Функционирование пектозофосфатного пути в головном мозге крыс при однократном введении различных доз этанола. - Вопросы мед. химии. - 1991. - * I, - С. 21-23.

39. Лелевич В.В., Островский Ю.М. Обмен глюкозы в головном мозге крыс с различной алкогольной мотивацией // Докл. АН БССР. - 1991. - i 5. - С. 469-471,

40. Лелевич В.В. Анаэробный метаболизм глицерина в головном мозге крыс при аверсивных, препарат-алкогольных реакциях // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний? Материалы Всесоюзной конференции» - Гродно, 1991* - С. 2.1-23.

41. Лелевич В.В. Метаболизм глюкозы в головном мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации // Вопросы наркологии. - 1991. - » 3. - С. 6 » 8.

у
С.В.Т.

Подписано к печати 22.01.1992 г. Бумага офсетная 60X84
1/16,1,68 п.л. Тираж 150 экз. Заказ 16.

Ротапечать* участок Гродненского государственного
медицинского института. Гродно, Горького, 80