*А.В. Лелевич*

# Влияние хронической алкогольной интоксикации на состояние тканевого дыхания в гомогенатах коры головного мозга крыс

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

На 32 крысах было изучено состояние тканевого дыхания в гомогенатах коры головного мозга при хронической 8-ми месячной алкоголизации и абстиненции. Изучалось дыхание на эндогенных субстратах, при добавлении сукцината, малоната, амитала, 2,4- динитрофенола. При хронической алкоголизации у крыс происходит повышение дыхательной активности гомогенатов мозга на эндогенных субстратах вследствие активации зависимого от сукцината окисления. В период отмены этанола отмечается снижение утилизация кислорода, наиболее выраженное на 3-и сутки отмены этанола, что является следствием нарушений в системе энергообразования: снижения интенсивности НАДН-зависимого окисления, разобщения окислительного фосфорилирования. Повышение роли эндогенной янтарной кислоты в данных условиях носит адаптивный характер.

**Ключевые слова:** хроническая алкогольная интоксикация, тканевое дыхание, кора головного мозга.

Этанол оказывает выраженное влияние на метаболические процессы в головном мозге. Характерные особенности энергетического метаболизма головного мозга заключаются в том, что в сравнении с другими тканями основным субстратом окисления для него является глюкоза [6]. Этанол быстро проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг, вызывая изменения его функционального состояния, что в определенной степени связано с мембранотропным действием алкоголя [8]. Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) сопровождается выраженными нарушениями углеводного и энергетического обменов в головном мозге. Степень нарушений зависит от длительности приема и дозы алкоголя. Длительная алкоголизация (3-6 месяцев) приводит к наибольшему снижению интенсивности тканевого дыхания в коре больших полушарий [5]. Однако, механизмы нарушений энергетического обмена в головном мозге изучены не полностью. Вместе с тем, есть основания полагать, что действие ХАИ на митохондриальное дыхание коры головного мозга будет сопровождаться нарушением образования энергии и может служить предпосылкой развития патологии.

**Целью** работы явилось изучение скорости потребления кислорода гомогенатами коры головного мозга крыс при действии сукцината, малоната, амитала, 2,4-динитрофенола на фоне хронической алкогольной интоксикации и абстиненции.

Материалы и методы исследований. В экспериментах было использовано 32 белых беспородных крысы (самцы). ХАИ у крыс моделировали методом неполной водной депривации [3]. Опытная группа крыс в течение 8 месяцев потребляла 15 % раствор этанола в качестве единственного источника жидкости. Контрольная группа потребляла воду. После алкоголизации крысы были разделены на группы: 1-я – контрольная группа (n=9); 2-я – ХАИ (n=9); 3-я и 4-я

Репозиторий БГМУ

- алкоголизированные животные с отменой этанола на периоды времени равные 1-м и 3-м суткам, соответственно (n=7).

Определение скорости потребления кислорода (СПК) гомогенатами мозга крыс проводили в полярографической закрытой термостатируемой ячейке, объемом 1,25 мл с помощью электрода Кларка [7]. Для комплексной оценки состояния тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий крыс применяли стимулятор тканевого дыхания – сукцинат натрия (5 ммоль/л), разобщитель окислительного фосфорилирования – 2,4-динитрофенол (50 мкмоль/л), ингибитор I комплекса дыхательной цепи – амитал (1,25 ммоль/л) и конкурентный ингибитор сукцинатдегидрогеназы – малонат (50 ммоль/л), при этом использовали следующие пробы: 1. эндогенное дыхание – сукцинат – малонат; 2. эндогенное дыхание – сукцинат – амитал; эндогенное дыхание – 2,4-динитрофенол [4].

Затем рассчитывали ряд относительных величин: коэффициенты стимулирующего действия скуцината: СДсук= Vсук/Vэнд; 2,4-динитрофенола: СДднф=Vднф/Vэнд; а также показатели молонатрезистентного дыхания (МРД): МРД=Vмал/Vсук; и амиталрезистентного дыхания (АРД): АРД=Vам/Vсук, где V – скорость потребления кислорода гомогенатами головного мозга.

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета STATISTICA 6.0. Признаки выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 процентилей). Для сравнения величин при этом использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что в группе крыс с ХАИ СПК гомогенатами коры больших полушарий головного мозга на эндогенных субстратах на 34,85 % выше, чем в контроле, p=0,049. На 1-е и 3-и сутки отмены этанола данный показатель на 53,93 и 34,83 %, соответственно, ниже, чем в группе крыс с ХАИ, p=0,001 (таблица ).

При добавлении сукцината к гомогенатам на 3-и сутки отмены этанола у крыс СПК на 28,86 % ниже, чем в в группе крыс с ХАИ, p=0,005. В группе животных с ХАИ коэффициент СДсук снижается относительно контрольной группы с 4,66 (4,10; 5,10) до 2,90 (2,12; 2,96), p=0,03. Снижение показателя СДсук в гомогенатах крыс на фоне возрастания СПК на эндогенных субстратах гомогенатами при ХАИ свидетельствуют о повышении роли эндогенной янтарной кислоты и ее внутримитохондриального пула в данных условиях, что согласуется с литературными данными, указывающими на активацию сукцинатдегидрогеназы при хроническом действии этанола [2]. На 3-и сутки отмены этанола показатель СДсук снижается по сравнению с контрольной группой до 3,21 (2,70; 3,35), p=0,034, что может также указывать на повышение роли эндогенной янтарной кислоты при алкогольной абстиненции у крыс.

Таблица – Потребление кислорода гомогенатами коры головного мозга крыс на эндогенных субстратах, при добавлении сукцината, малоната, амитала, 2,4-динитрофенола, Me (25 %; 75 %)

Репозиторий БГМУ

| Показатель | Контроль (n = 9) | ХАИ (n = 9) | 1 сутки отмены (n = 7) | 3 суток отмены (n = 7) |
|---|---|---|---|---|
| Vэнд, млО2хмин/г ткани | 0,0066 (0,0045;0,0084) | 0,0089* (0,0079;0,010) | 0,0048 □ (0,0045;0,0062) | 0,0058 □ (0,0041;0,0078) |
| Vсук, млО2хмин/г ткани | 0,0265 (0,018; 0,036) | 0,0246 (0,023; 0,028) | 0,0193 (0,018; 0,025) | 0,0175 (0,016; 0,020) |
| СДсук | 4,66 (4,10; 5,10) | 2,90 * (2,12; 2,96) | 3,75 (3,62; 5,48) | 3,21 * (2,70; 3,35) |
| Vмал, млО2хмин/г ткани | 0,0076 (0,007; 0,01) | 0,0073 (0,005; 0,008) | 0,0085 (0,006; 0,009) | 0,0034 * □ + (0,002; 0,004) |
| МРД | 0,26 (0,21; 0,43) | 0,29 (0,22; 0,34) | 0,37 (0,33; 0,38) | 0,15* (0,14; 0,27) |
| Vам, млО2хмин/г ткани | 0,0123 (0,009; 0,017) | 0,0167 (0,015; 0,020) | 0,0187 (0,012; 0,025) | 0,0159 (0,013; 0,0177) |
| АРД | 0,59 (0,34; 0,70) | 0,67 (0,62; 0,86) | 0,77 (0,48; 1,11) | 0,95 * (0,84; 0,99) |
| Vднф, млО2хмин/г ткани | 0,0182 (0,014; 0,026) | 0,0231 * (0,019; 0,024) | 0,0124 * □ (0,008; 0,014) | 0,0121 * □ (0,01; 0,013) |
| СДднф | 2,57 (2,24; 5,77) | 2,35 (1,9; 2,95) | 2,44 (1,73; 2,77) | 1,54 * (1,54; 2,75) |

Vэнд – СПК гомогенатами коры головного мозга крыс на эндогенных субстратах; Vсук – СПК гомогенатами коры головного мозга крыс при добавлении сукцината; СДсук – коэффициент стимулирующего действия сукцината; Vмал – СПК гомогенатами коры головного мозга крыс при добавлении малоната; МРД – показатель малонатрезистентного дыхания, Vам – СПК гомогенатами коры головного мозга крыс при добавлении амитала; АРД – показатель амиталрезистентного дыхания; Vднф – СПК гомогенатами коры головного мозга крыс при добавлении 2,4-динитрофенола; СДднф – коэффициент стимулирующего действия 2,4-динитрофенола.

Примечания:
1 - * - статистически значимые различия с контролем, $p<0,05$
2 - □ - статистически значимые различия с группой ХАИ, $p<0,05$
3 - + - статистически значимые различия с группой на 1-е сутки отмены этанола, $p<0,05$
При добавлении малоната к гомогенатам коры головного мозга крыс СПК на 3-и сутки отмены, ниже, чем в остальных группах животных. На 3-и сутки абстиненции у крыс отмечается снижение коэффициента МРД по сравнению со

Репозиторий БГМУ

всеми группами сравнения до 0,15 (0,14; 0,27) (относительно контроля p=0,049), что подтверждает ранее высказанное предположение о повышении роли эндогенной янтарной кислоты, которая является субстратом неспецифической «аварийной» регуляции энергетического обмена организма [1].
Результаты исследования также выявили повышение коэффициента АРД с 0,59 (0,34; 0,70) в контроле до 0,95 (0,84; 0,99) на 3-и сутки абстиненции, p=0,029. Полученные данные свидетельствуют, что у крыс на 3-и сутки отмены этанола происходит снижение интенсивности НАДН-зависимого окисления.
Наряду с этим у крыс на 3-и сутки отмены этанола снижается показатель СДднф по сравнению с контрольной группой с 1,54 (1,54; 2,75) до 2,57 (2,24; 5,77), p=0,029. Полученные данные свидетельствуют, что в гомогенатах коры больших полушарий у крыс на фоне отмены этанола происходит разобщение окислительного фосфорилирования, что может быть следствием метаболических сдвигов в тканях головного мозга, в частности накопления ионов водорода.

**Выводы.**
1. При хронической алкоголизации у крыс происходит повышение дыхательной активности гомогенатов коры головного мозга на эндогенных субстратах, что может быть следствием активации зависимого от сукцината окисления.
2. В период отмены этанола на 1-е и 3-и сутки отмечается снижение утилизации кислорода, что может быть следствием нарушений в системе энергообразования. На 3-и сутки абстиненции в гомогенатах коры головного мозга у крыс отмечается снижение интенсивности НАДН-зависимого окисления, разобщение окислительного фосфорилирования.
3. Изменения в энергетике гомогенатов коры головного мозга крыс на 3-и сутки абстиненции сопровождаются увеличением роли эндогенной янтарной кислоты, что в данных условиях носит компенсаторный характер.

**Литература**
1. Антимутагенное действие пищевых добавок на основе субстратов энергетического обмена: материалы Всероссийского рабочего совещания «Митохондрии в патологии» / Е. И. Маевский [и др.]. Пущино, 2001. С. 167–169.
2. Белокриницкий, В. С. Влияние малых концентраций алкоголя на активность окислительно-восстановительных ферментов головного мозга / В. С. Белокриницкий, Н. В. Миронец, Н. В. Мартыненко // Лабораторное дело. 1982. № 11. С. 113–115.
3. Буров, Ю. В. Биологические модели хронического алкоголизма / Ю. В. Буров, В. Н. Жуков // Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Токсикология. 1984. Т. 13. С. 57–92.
4. Грицук, А. И. Состояние энергетического обмена мышечной ткани при гипокинезии различной длительности / А. И. Грицук, Н. А. Глотов, А. В. Осипенко // Укр. биох. журнал. 1983. № 4. С. 420–424.
5. Зиняк, М. Я. Состояние тканевого дыхания при хронической алкогольной интоксикации: сб. науч. тр. «Проблемы клиники, терапии, патогенеза алкоголизма» / М. Я. Зиняк. М., 1988. С. 57–59.

Репозиторий БГМУ

6. Иванов, К. П. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга / К. П. Иванов, Ю. Д. Кисляков. Ленинград: Наука, 1979. 215 с.
7. Коваленко, Е. А. Полярографическое определение кислорода в организме / Е. А. Коваленко, В. А. Березовский, И. М. Эпштейн. М.: Медицина, 1975. 232 с.
8. Шабанов, П. Д. Биология алкоголизма / П. Д. Шабанов, С. Ю. Калишевич. СПб.: Лань, 1998. 272 с.
9. Derr, R. F. The ethanol withdrawal syndrome: a consequence of lack of substrate for a cerebral Krebs-cycle / R. F. Derr // J Theor Biol. 1984. № 3. P. 375–381.

Репозиторий БГМУ