

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.831:612.262]:612.127.2]:661.722]-092.4(043.3)

ЛЕЛЕВИЧ
Анна Владимировна

**ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА СТРУКТУРАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА КРОВИ
ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА И ЕГО ОТМЕНЕ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Маслаков Дмитрий Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Семененя Игорь Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Губкин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, главный научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 24 октября 2024 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел.: 8 (017) 302 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 20 сентября 2024 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.18.02,
доктор медицинских наук, доцент



А.Г.Кадушкин

ВВЕДЕНИЕ

С употреблением этанола связано развитие разных неблагоприятных последствий: острой алкогольной интоксикации; хронической алкогольной интоксикации, которая приводит к синдрому зависимости от алкоголя; состояния отмены алкоголя при прекращении употребления алкоголя [Анохина И. П., 2017; Сиволап Ю. П., 2021]. Проблема злоупотребления алкоголем для Республики Беларусь весьма актуальна. Алкоголь оказывает неблагоприятное влияние не только на здоровье отдельного человека, но и на социальные и демографические процессы в белорусском обществе [Добранова Д. С., 2022; Порада Н. Е., 2019].

При большом разнообразии подходов к изучению патогенеза синдрома зависимости от алкоголя в настоящее время нет четкой, научно-обоснованной концепции его развития и, как следствие, отсутствуют единые методы лечения [Анохина И. П., 2017].

В механизмах развития алкогольных интоксикаций большое значение имеют нарушения в головном мозге [Wu S. Y. et al., 2020; Guo F. et al., 2021]. Важно участие алкоголя в процессах энергетического обмена в ЦНС. Предполагается, что гипоксия, вызванная отменой этанола, может играть большую роль в развитии синдрома зависимости от алкоголя [Jung M. E. et al., 2017].

На состояние энергетического обмена в клетке влияют не только ее способность утилизировать кислород, но и процессы, участвующие в доставке кислорода кровью: состояние мембран эритроцитов, свойства гемоглобина, его сродство к кислороду и другие. Эритроциты способны адсорбировать большую часть поступающего в кровь этанола [Lee S. Y. et al., 2015]. Вышеуказанное свидетельствует о возможном изменении кислородсвязывающих свойств крови в условиях употребления этанола. Метаболические нарушения в тканях, окисление этанола влияют на прооксидантно-антиоксидантный статус, в поддержании которого имеет важное значение сродство гемоглобина к кислороду [Зинчук В. В. и др., 2003].

Таким образом, комплексное исследование состояния тканевого дыхания, кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса является актуальным и даст возможность получить цельное представление о кислородном обеспечении при разных состояниях, связанных с употреблением этанола.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований УО «Гродненский государственный медицинский университет» по темам: «Разработка новых путей патогенетической терапии реперфузионных повреждений и коррекции защитных реакций при алкоголизме», 2003-2005 гг., № государственной регистрации 20033230; «Разработка коррекции повреждений мозга и печени ишемического и реперфузионного генеза путем местной и общей гипоксической тренировки и характеристика кислородного обеспечения организма в условиях воздействия алкоголя и его отмене», 2007-2009 гг., № государственной регистрации 20071040.

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель работы – выявление особенностей тканевого дыхания в головном мозге, кислородсвязывающих свойств крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса при разных вариантах воздействия этанола в клинико-экспериментальных исследованиях.

Для достижения данной цели поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить потребление кислорода корой больших полушарий головного мозга и мозжечком на фоне хронической алкоголизации, при отмене этанола и при действии этанола *in vitro*.
2. Выявить наиболее существенные нарушения этапов тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга крыс при хронической алкоголизации и отмене этанола.
3. Изучить кислородсвязывающие свойства крови крыс при острой, хронической алкогольной интоксикации и в период отмены этанола.
4. Исследовать показатели кислородсвязывающих свойств крови пациентов с состоянием отмены алкоголя и в условиях добавления этанола к крови *in vitro*.
5. Изучить показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса при острой и хронической алкогольной интоксикации крыс и в период отмены этанола.

Объекты исследования: кора больших полушарий головного мозга, мозжечок и кровь белых крыс; кровь пациентов с состоянием отмены алкоголя, страдающих синдромом зависимости от алкоголя.

Предмет исследования: тканевое дыхание, кислородсвязывающие свойства крови, прооксидантно-антиоксидантный статус в условиях острой, хронической алкогольной интоксикации и отмены этанола.

Научная новизна

В работе впервые проведено сравнительное комплексное исследование скорости потребления кислорода гомогенатами головного мозга, кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса у крыс при разных вариантах действия алкоголя: острой алкогольной интоксикации, хронической алкогольной интоксикации, отмене этанола; а также проведен сравнительный анализ изменений кислородсвязывающих свойств крови у пациентов с состоянием отмены алкоголя (синдром зависимости от алкоголя) и у крыс при отмене этанола.

Впервые показано, что в период отмены этанола у крыс отмечаются нарушения в системе энергообразования, проявляющиеся снижением интенсивности НАДН-зависимого окисления, разобщения окислительного фосфорилирования.

Получены новые данные, свидетельствующие о том, что наиболее выраженные изменения кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса у крыс отмечаются в период отмены этанола и проявляются повышением сродства гемоглобина к кислороду, смещением кислотно-основного состояния в щелочную сторону, усилением процессов перекисного окисления липидов и снижением активности антиоксидантной системы мембран эритроцитов. У пациентов с состоянием отмены алкоголя и у крыс при отмене этанола выявленные изменения кислородсвязывающих свойств крови аналогичны.

При хронической алкогольной интоксикации крыс развиваются приспособительные изменения тканевого дыхания, кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса.

Впервые показаны различия скорости потребления кислорода гомогенатами головного мозга, кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса у крыс при хронической алкогольной интоксикации и алкогольном абстинентном синдроме.

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к повышению скорости потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий головного мозга и мозжечка у крыс. Отмена этанола вызывает нарушения тканевого дыхания: в коре больших полушарий снижается скорость потребления кислорода и интенсивность НАДН-зависимого окисления, происходит разобщение окислительного фосфорилирования. Этанол *in vitro* стимулирует потребление кислорода гомогенатами коры больших полушарий головного мозга на фоне алкогольной абстиненции, не изменяя его при хронической алкогольной интоксикации.

2. Степень нарушений кислородсвязывающих свойств крови зависит от длительности алкоголизации. Острая алкогольная интоксикация вызывает повышение сродства гемоглобина к кислороду. При хронической алкогольной интоксикации сродство гемоглобина к кислороду не изменяется. Состояние алкогольной абстиненции (в экспериментальных и клинических условиях) сопровождается повышением сродства гемоглобина к кислороду, а также смещением кислотно-основного состояния крови в щелочную сторону. Добавление этанола *in vitro* вызывает сдвиг показателей кислородсвязывающих свойств крови в сторону нормализации у пациентов с состоянием отмены алкоголя.

3. При острой алкогольной интоксикации и в отдаленные сроки синдрома отмены этанола (на 3-и сутки) прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов сдвигается в сторону активации процессов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы. На фоне 8-месячной алкогольной интоксикации отмечается стабилизация данной системы в эритроцитах на нормальном уровне.

Личный вклад соискателя ученой степени в результаты диссертации

Автор принимала непосредственное участие в выполнении исследований по всем разделам диссертации, включая разработку методических подходов, организацию и проведение экспериментов, статистическую обработку данных, аналитический обзор литературы, обобщение и анализ результатов исследований. Часть работы по исследованию кислородсвязывающих свойств крови выполнена на базе НИЧ ГрГМУ, полярографическое определение скорости потребления кислорода гомогенатами головного мозга и прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов – на базе ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси».

Результаты исследований по изучению тканевого дыхания изложены в материалах конференций [7–А, 8–А] – вклад диссертанта 85%, а также в журнальных статьях [2–А, 4–А] и тезисах докладов [14–А], написанных без соавторов.

Данные исследований об изменениях кислородсвязывающих свойств крови при алкогольной интоксикации, абстиненции у крыс, а также у пациентов с состоянием отмены алкоголя изложены в материалах конференций [5–А, 6–А] – вклад диссертанта 85%, а также в журнальных статьях [1–А, 3–А], материалах конференций [9–А, 11–А] и тезисах докладов [13–А], написанных без соавторов.

Исследования по изучению прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов крыс при алкогольной интоксикации и абстиненции изложены в материалах конференций [5–А, 6–А] и тезисах докладов [15–А] – вклад

диссертанта 85%, а также в журнальной статье [1–А], материалах конференций [10–А] и тезисах докладов [12–А], написанных без соавторов.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований представлялись и обсуждались на следующих научных мероприятиях: научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГрГМУ, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича (Гродно, 2010); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии» (Гродно, 2010); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2018); научно-практической конференции «Актуальные проблемы биохимии» (Гродно, 2021).

Полученные данные внедрены и используются в учебном процессе учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет», что подтверждено 13 актами о внедрении.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ общим объемом 3,60 авторского листа (из них единолично – 2,21). Из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (2,0 авторских листа), 7 статей в сборниках материалов конференций (1,27 авторского листа), 4 тезиса в сборниках конференций (0,33 авторского листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части (аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы с изложением результатов собственных исследований, глава анализа и обобщения результатов), заключения (основные научные результаты диссертации и рекомендации по практическому использованию результатов), списка использованных источников, приложений. Работа изложена на 130 страницах (основной текст – 91 страница), включая 8 таблиц и 26 рисунков. Список использованных источников содержит библиографический список (всего 271 источник, из которых 104 русскоязычных и 167 зарубежных) и список публикаций соискателя ученой степени.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследований

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах. В исследованиях было использовано 104 животных. Соблюдались правила гуманного обращения с животными [Асташкин Е. И. и др., 2010].

Исследовалась кровь 13 мужчин с диагнозом «Состояние отмены алкоголя. Неосложненное. Синдром зависимости от алкоголя II стадии», находившихся на стационарном лечении в отделении наркологии УЗ «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-Наркология», и 11 мужчин, у которых диагноз алкоголизма был исключен.

При моделировании острой алкогольной интоксикации (ОАИ) крысам однократно внутрибрюшинно вводили 25% раствор этанола в дозе 2,5 г/кг массы тела за час до забоя животных. Контрольной группе вводили эквивалентные количества изотонического раствора NaCl. Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) моделировали методом неполной водной депривации [Буров Ю. В. и др., 1984]. Опытная группа крыс в течение 8 месяцев потребляла раствор этанола в качестве единственного источника жидкости. Контрольная группа содержалась в аналогичных условиях и потребляла воду. Алкогольный абстинентный синдром моделировали у хронически алкоголизованных крыс методом неполной водной депривации путем замены раствора этанола на воду на периоды времени, равные одним и трем суткам.

Для исследования прямых эффектов этанола на показатели кислородсвязывающих свойств крови производилась инкубация крови с раствором этанола пациентов и здоровых доноров. Кровь делили на две части. Одну часть инкубировали с 0,2% раствором этанола, другую – с эквивалентным количеством 0,9% раствора хлорида натрия.

При приготовлении гомогенатов головного мозга экспериментальных животных после их декапитации извлекали головной мозг, отмывали его от крови и на холоде из головного мозга выделяли кору больших полушарий головного мозга и мозжечок. К ткани добавляли девятикратный объем по отношению к объему среды выделения, включающей: 0,3 моль/л сахарозы, 5 ммоль/л трис-HCl буфера, 5 ммоль/л этилендиаминтетрауксусной кислоты в соотношении 1 : 1 : 1 (pH=7,4) и гомогенизировали в стеклянных гомогенизаторах при температуре от 0 до +2°C 30 секунд (600 оборотов в минуту). Затем гомогенаты центрифугировали на холоде 3 минуты (3000 оборотов в минуту). Забирали надосадочную жидкость.

У крыс смешанную венозную кровь забирали в гепаринизированные шприцы из правого предсердия под эфирным наркозом. Взятие крови у людей

производили из кубитальной вены, в качестве антикоагулянта применяли гепарин.

Определение скорости потребления кислорода (СПК) гомогенатами мозга крыс проводили в полярографической закрытой термостатируемой ячейке объемом 1,25 мл с помощью электрода Кларка [Коваленко Е. А., 1975]. В ходе эксперимента после регистрации исходного потребления кислорода (дыхания на эндогенных субстратах) добавляли в среду через пробку с помощью шприца 50 мкл 15% раствора этанола и регистрировали изменения потребления O_2 . После этого в ячейку вносили 5 ммоль/л сукцината натрия и регистрировали стимулированное им потребление кислорода.

Для комплексной оценки состояния тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга 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). Для характеристики состояния тканевого дыхания исследуемых гомогенатов определяли СПК, используя следующие пробы: 1) эндогенное дыхание – сукцинат – малонат, 2) эндогенное дыхание – сукцинат – амитал, 3) эндогенное дыхание – 2,4-динитрофенол [Грицук, А. И., 1983]. Затем рассчитывали ряд относительных величин: коэффициенты стимулирующего действия сукцината: $CD_{\text{сук}} = V_{\text{сук}} / V_{\text{энд}}$; 2,4-динитрофенола: $CD_{\text{днф}} = V_{\text{днф}} / V_{\text{энд}}$; а также показатели малонатрезистентного дыхания: $MPD = V_{\text{мал}} / V_{\text{сук}}$; и амиталрезистентного дыхания: $APD = V_{\text{ам}} / V_{\text{сук}}$, где V – СПК гомогенатами головного мозга.

При изучении кислородсвязывающих свойств крови значения pO_2 , pCO_2 , pH в исследуемых пробах крови измеряли на микрогазоанализаторе AVL-330 «Radiometr» (Дания). Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) определяли методом «смешивания» [Борисюк М. В. и др., 1991] с определением $p50_{\text{станд}}$ (pO_2 в крови, при котором гемоглобин насыщается кислородом на 50%, при стандартных условиях: pH = 7,4; $pCO_2 = 40$ мм рт. ст. и $t = 37^\circ C$) и $p50_{\text{реал}}$ ($p50_{\text{станд}}$, приведенное к реальным значениям pH, pCO_2 и температуры). Показатели кислотно-основного состояния (КОС): реальный дефицит или избыток буферных оснований (АВЕ), концентрация гидрокарбоната (HCO_3^-), концентрация общей углекислоты (TCO_2), стандартный дефицит буферных оснований (SBE), стандартный бикарбонат плазмы (SBC) рассчитывали автоматически по номограммам Siggaard-Andersen, встроенным в программу компьютера микрогазоанализатора.

О состоянии перекисного окисления липидов судили по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [Stocks J., 1971], которое

измеряли в суспензии эритроцитов (10% гематокрит). Концентрацию восстановленного глутатиона определяли в кислоторастворимой фракции суспензии эритроцитов после осаждения белков и мембран 20% раствором трихлоруксусной кислоты по реакции с реактивом Элмана [Ellman G. L., 1959]. Активность эритроцитарной глутатионпероксидазы исследовали по методу J. I. Martinez [Martinez J. I., 1979].

Для оценки распределения полученных данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Признаки, не подчиняющиеся распределению Гаусса, выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 перцентилей). Для сравнения величин при этом использовались непараметрические критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета STATISTICA 10.0 для Windows [Батин Н. В., 2008].

Результаты исследования

Тканевое дыхание гомогенатов головного мозга крыс при алкогольной интоксикации и отмене этанола. На фоне ХАИ животных отмечается увеличение СПК в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга по сравнению с контрольной группой с 0,006 (0,0046; 0,009) до 0,011 (0,0087; 0,014) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани, соответственно, $p=0,02$. В гомогенатах мозжечка крыс при ХАИ также происходит увеличение СПК по сравнению с контрольной группой с 0,004 (0,003; 0,0057) до 0,013 (0,011; 0,018) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани, соответственно, $p=0,002$. При отмене этанола отмечается падение СПК в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга относительно группы с ХАИ: на первые сутки отмены – до 0,0036 (0,0013; 0,0065) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани, $p=0,0027$, на третьи сутки отмены – до 0,009 (0,003; 0,009) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани, $p=0,045$, а также в гомогенатах мозжечка: на первые сутки отмены – до 0,0028 (0,0015; 0,0047) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани, $p=0,001$, на третьи сутки отмены – до 0,0018 (0,0014; 0,0023) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани, $p=0,001$. На третьи сутки отмены этанола СПК снижается по сравнению с контрольной группой, $p=0,049$.

При инкубации гомогенатов головного мозга крыс с этанолом (50 ммоль/л) изменения СПК происходят только в коре больших полушарий головного мозга у крыс с отменой этанола на третьи сутки. Так, СПК гомогенатами коры больших полушарий головного мозга крыс возрастает при добавлении этанола до 0,013 (0,0096; 0,014) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани, $p=0,04$. Следовательно, сам этанол является фактором увеличения СПК.

После инкубации гомогенатов с этанолом стимуляция дыхания сукцинатом приводит к повышению СПК гомогенатами коры больших полушарий головного мозга крыс в контрольной группе до 0,024 (0,02; 0,027) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани,

($p=0,01$) и в группе с ХАИ до 0,029 (0,025; 0,036) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани ($p=0,01$). В группах с отменой этанола подобного эффекта не наблюдалось.

Похожие результаты были получены в гомогенатах мозжечка при стимуляции дыхания сукцинатом. Повышение СПК до 0,021 (0,014; 0,028) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани ($p=0,001$) наблюдалось в контрольной группе, и до 0,031 (0,024; 0,044) мл $O_2 \times \text{мин/г}$ ткани ($p=0,002$) в группе с ХАИ. В группах с отменой этанола стимулирующий эффект сукцината отсутствовал.

Для выяснения механизмов изменения СПК в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга крыс при ХАИ и абстиненции применяли стимулятор тканевого дыхания – сукцинат натрия (5 ммоль/л), разбавитель 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).

Исследования показали, что в группе крыс с ХАИ СПК гомогенатами коры больших полушарий головного мозга на эндогенных субстратах на 34,85% выше, чем в контроле, $p=0,049$, что повторяет полученные результаты в предыдущей серии опытов. На первые и третьи сутки отмены этанола СПК на 53,93 и 34,83%, соответственно, ниже, чем в группе крыс с ХАИ, $p=0,001$.

Добавление сукцината к исследуемым гомогенатам вызывает стимулирующий эффект во всех группах животных, однако в разной степени выраженности. Так, наибольший эффект отмечается в контрольной группе крыс: коэффициент $СД_{\text{сук}}$ составил 4,66 (4,10; 5,10). В группе животных с ХАИ коэффициент $СД_{\text{сук}}$ значительно ниже, чем в контрольной группе: 2,90 (2,12; 2,96), $p=0,03$. Снижение коэффициента $СД_{\text{сук}}$ в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга крыс на фоне возрастания СПК на эндогенных субстратах при ХАИ свидетельствует о повышении роли эндогенной янтарной кислоты и ее внутримитохондриального пула в данных условиях.

У крыс на третьи сутки отмены этанола при добавлении сукцината к гомогенатам коры больших полушарий головного мозга исследуемый показатель ниже на 28,86% по сравнению с СПК в группе крыс с ХАИ ($p=0,005$); коэффициент $СД_{\text{сук}}$ при этом снижается по сравнению с контрольной группой до 3,21 (2,70; 3,35) ($p=0,034$), что может указывать на снижение активности сукцинатдегидрогеназы в условиях абстиненции.

При добавлении малоната к гомогенатам коры больших полушарий головного мозга крыс СПК снижается во всех группах исследования. На третьи сутки отмены СПК ниже, чем в остальных группах животных; также в данной группе крыс отмечается снижение коэффициента малонатрезистентного дыхания по сравнению с контрольной группой животных до 0,15 (0,14; 0,27),

$p=0,049$. При добавлении амитала к гомогенатам коры больших полушарий головного мозга отмечается снижение СПК в контрольной группе животных (на 51,5%, $p<0,001$) и с ХАИ (на 64,3%, $p=0,01$), в то время как в группах с алкогольной абстиненцией подобного эффекта уже не наблюдается, СПК остается пониженной. Было выявлено повышение коэффициента амиталрезистентного дыхания с 0,59 (0,34; 0,70) в контроле до 0,95 (0,84; 0,99) в группе крыс на третьи сутки абстиненции, $p=0,029$. Обобщая результаты исследований с ингибиторами дыхания, можно заключить, что при алкогольной абстиненции происходит снижение интенсивности НАДН-зависимого окисления, наиболее выраженное на третьи сутки отмены этанола.

Добавление 2,4-динитрофенола к гомогенатам коры больших полушарий головного мозга приводит к повышению СПК у крыс с ХАИ на 27,78% по сравнению с контролем, $p=0,024$; к снижению СПК в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга на первые и третьи сутки отмены этанола на 30,56 ($p=0,015$), и 33,33% ($p=0,014$), соответственно. При этом у крыс на третьи сутки отмены этанола снижается коэффициент $СД_{днф}$ по сравнению с контрольной группой с 1,54 (1,54; 2,75) до 2,57 (2,24; 5,77), $p=0,029$.

Таким образом, при ХАИ у крыс происходит повышение дыхательной активности гомогенатов коры больших полушарий головного мозга и мозжечка на эндогенных субстратах, что может быть следствием активации сукцинатзависимого дыхания. В период отмены этанола после ХАИ нарушается утилизация кислорода гомогенатами головного мозга крыс, в коре больших полушарий головного мозга и мозжечке СПК снижается на первые и третьи сутки абстиненции. Этанол *in vitro* не изменяет СПК гомогенатами головного мозга крыс на фоне ХАИ. При алкогольной абстиненции этанол стимулирует СПК в коре больших полушарий головного мозга на третьи сутки отмены этанола. Добавление сукцината (после этанола) к гомогенатам коры больших полушарий головного мозга повышает СПК в группах контрольных животных и с ХАИ. Отсутствие стимулирующего эффекта сукцината (после этанола) в группах с абстиненцией может свидетельствовать об активации сукцинатдегидрогеназы этанолом у данных животных. Нарушения тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга крыс развиваются при абстиненции; наиболее выраженные изменения отмечаются на третьи сутки отмены этанола: снижение утилизации кислорода и интенсивности НАДН-зависимого окисления, разобщение окислительного фосфорилирования.

Кислородсвязывающие свойства крови у крыс при алкогольной интоксикации и у пациентов с состоянием отмены алкоголя. Через час после однократного введения этанола в дозе 2,5 г/кг массы тела наблюдается

повышение СГК относительно контрольной группы, $p50_{\text{реал}}$ равны 40,77 (39,27; 42,22) и 43,40 (41,71; 47,06) мм рт. ст. ($p=0,027$), соответственно.

В группе крыс с ХАИ не было выявлено отличий исследуемых параметров кислородсвязывающих свойств крови от таковых в контрольной группе. У крыс на первые сутки абстиненции наблюдалось повышение СГК относительно группы с ХАИ: $p50_{\text{реал}}$ равны 38,20 (33,45; 40,36) и 42,33 (39,03; 45,45) мм рт. ст., соответственно, $p=0,04$. На третьи сутки отмены этанола СГК увеличивалось по сравнению с контрольной группой: $p50_{\text{реал}}$ равны 34,95 (33,19; 37,74) и 39,91 (36,68; 42,96) мм рт. ст., соответственно, $p=0,028$; и группой с ХАИ, $p=0,016$. На первые сутки отмены этанола у крыс было выявлено повышение уровня метгемоглобина по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$) и группой с ХАИ ($p=0,043$): 0,20 (0,10; 0,25), 0,00 (0,0; 0,00) и 0,00 (0,0; 0,00)%, соответственно. На третьи сутки отмены этанола у крыс уровень метгемоглобина понижался относительно группы с отменой этанола на первые сутки до 0,00 (0,00; 0,00)%, $p=0,007$.

При исследовании КОС крови в группе крыс с ХАИ также не было выявлено отличий исследуемых параметров от таковых в контрольной группе. При отмене этанола на первые и на третьи сутки происходило увеличение рН относительно группы животных с ХАИ: 7,33 (7,31; 7,36) ($p=0,03$), 7,35 (7,33; 7,37) ($p=0,038$) и 7,25 (7,23; 7,29) ед., соответственно. На первые сутки отмены этанола снижалось $p\text{CO}_2$ относительно контрольной группы на 22,65% ($p=0,016$) и на 24,74% относительно группы с ХАИ ($p=0,005$). На третьи сутки отмены этанола у крыс $p\text{CO}_2$ оставалось пониженным относительно группы животных с ХАИ на 8,36% ($p=0,027$). Через сутки отмены этанола происходило снижение концентрации HCO_3^- относительно группы животных с ХАИ на 5,4% ($p=0,028$), а на третьи сутки данный показатель возрастал на 14,4% по сравнению с группой однодневной абстиненции ($p=0,009$). На первые сутки отмены этанола происходило также снижение TCO_2 относительно группы животных с ХАИ на 6,8% ($p=0,049$), а на третьи сутки TCO_2 возрастал на 14,1% по сравнению с группой на первые сутки отмены этанола ($p=0,01$). Спустя трое суток отмены АВЕ увеличивался относительно группы животных на первые сутки отмены этанола на 63,3% ($p=0,05$), соответственно. Таким образом, к концу первых суток отмены этанола КОС сдвигается в щелочную сторону.

У пациентов с состоянием отмены алкоголя (3 группа) отмечается увеличение СГК в сравнении с контрольной группой (1 группа): $p50_{\text{реал}}$, соответственно, равен 28,74 (27,29; 30,05) и 30,76 (29,46; 32,64) мм рт. ст., $p=0,027$ (таблица 1).

Инкубация крови здоровых доноров с этанолом (2 группа) не приводит к изменениям исследуемых параметров в сравнении с кровью этих же доноров,

инкубированной с изотоническим раствором NaCl (1 группа). В то же время при инкубации с этанолом крови пациентов с состоянием отмены алкоголя (4 группа) происходит снижение SGK в сравнении с кровью пациентов, инкубированной с изотоническим раствором NaCl (3 группа): показатель $p50_{\text{реал}}$ повышается до 30,69 (29,85; 33,18) мм рт. ст., $p=0,024$; значение $p50_{\text{станд}}$ возрастает с 27,72 (25,23; 28,21) до 28,82 (27,62; 30,30) мм рт. ст., $p=0,014$.

Таблица 1 – Показатели кислородсвязывающих свойств крови у пациентов с состоянием отмены алкоголя и здоровых доноров при инкубации крови *in vitro* с раствором этанола, Me (25%; 75%)

Показатель	Группа			
	1	2	3	4
	Здоровые доноры, 0,9% р-р NaCl (n=11)	Здоровые доноры, 0,2% р-р этанола (n=11)	COA, 0,9% р-р NaCl (n=13)	COA, 0,2% р-р этанола (n=13)
$p50_{\text{реал}}$, мм рт. ст.	30,76 (29,46; 32,64)	30,10 (27,53; 31,99)	28,74 [#] (27,29; 30,05)	30,69 ^Δ (29,85; 33,18)
$p50_{\text{станд}}$, мм рт. ст.	26,41 (25,39; 27,11)	26,50 (24,34; 27,03)	27,72 (25,23; 28,21)	28,82 ^{Δ□} (27,62; 30,30)
Hb, г/л	132,0 (129,0; 140,0)	132,0 (131,0; 141,0)	132,0 (126,0; 146,0)	132,0 (129,0; 140,0)
pO_2 , мм рт. ст.	30,30 (24,20; 32,20)	26,20 (20,40; 30,00)	36,60 (27,80; 45,40)	33,60 (23,80; 43,30)
SO_2 , %	48,13 (36,57; 58,08)	34,77 (29,59; 55,71)	71,01 [#] (47,53; 81,09)	46,54 (28,73; 61,07)

Примечания

1 Δ – статистически значимые различия с группой «COA, 0,9% р-р NaCl», $p<0,05$;

2 # – статистически значимые различия с группой «Здоровые доноры, 0,9% р-р NaCl», $p<0,05$;

3 □ – статистически значимые различия с группой «Здоровые доноры, 0,2% р-р этанола», $p<0,05$;

4 COA – состояние отмены алкоголя;

5 Hb – гемоглобин.

У пациентов с состоянием отмены алкоголя (3 группа) увеличивается SO_2 по сравнению с контрольной группой (1 группа): показатель равен 71,01 (47,53; 81,09) и 48,13 (36,57; 58,08)%, соответственно, $p=0,041$. Значение pCO_2 у пациентов с состоянием отмены алкоголя (3 группа) снижается относительно контрольной группы (1 группа): 48,50 (44,10; 51,80) и 58,90 (55,00; 63,20) мм рт. ст., соответственно, $p=0,005$.

У пациентов с состоянием отмены алкоголя (3 группа) наблюдается изменение показателей КОС: pH, HCO_3^- , TCO_2 . Так, происходит повышение pH

относительно группы здоровых доноров (1 группа): 7,33 (7,31; 7,35) и 7,27 (7,25; 7,30), соответственно, ($p=0,01$). Было установлено также снижение НСО_3^- относительно группы здоровых доноров (1 группа): 25,00 (24,00; 25,70) и 27,10 (26,20; 28,00) ммоль/л, соответственно, ($p=0,007$) и снижение ТСО_2 : 26,40 (25,50; 27,20) и 29,00 (28,00; 30,40) ммоль/л, соответственно, ($p=0,008$). Выявленные изменения у пациентов с состоянием отмены алкоголя свидетельствуют о сдвиге КОС в щелочную сторону.

Таким образом, ОАИ средней степени тяжести (2,5 г/кг) приводит к нарушению кислородсвязывающих свойств крови, выражающемуся в повышении СГК. Отсутствие существенных изменений КССК при 8-месячной хронической алкоголизации у крыс свидетельствует об адаптационных изменениях к длительному действию этанола. Отмена этанола на периоды времени, равные одним и трем суткам после ХАИ крыс, приводит к повышению СГК, что может быть следствием смещения КОС в щелочную сторону. У пациентов с состоянием отмены алкоголя происходит повышение СГК, увеличение степени насыщения гемоглобина кислородом. Снижение СГК при добавлении этанола в среду инкубации у пациентов с состоянием отмены алкоголя свидетельствует о компенсаторно-приспособительных изменениях кислородсвязывающих свойств крови к длительному поступлению этанола.

Прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов крыс при алкогольной интоксикации и отмене алкоголя. При ОАИ происходит снижение уровня восстановленного глутатиона на 12,2% ($p=0,019$) и активности глутатионпероксидазы на 2,1% ($p=0,042$) в эритроцитах. Полученные нами данные свидетельствуют о развитии окислительного стресса в эритроцитах при данных условиях.

На фоне ХАИ исследуемые показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса не отличаются от таковых контрольной группы животных, что свидетельствует об адаптационных изменениях эритроцитов. Отличия показателей наблюдаются в группе животных на третьи сутки отмены. Так, уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в эритроцитах у данной группы крыс повышается относительно контрольной группы: 5,70 (5,00; 6,10) нмоль/мл и 4,70 (3,10; 4,80) нмоль/мл ($p=0,029$), соответственно (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов крыс при хронической алкогольной интоксикации и абстиненции, Ме (25%; 75%)

Показатель	Группа			
	Контроль	ХАИ	Одни сутки отмены	Трое суток отмены
ПР-ТБК, нмоль/мл	4,70 (3,10; 4,80)	5,10 (3,20; 5,90)	4,82 (2,80; 5,95)	5,70 ^{Δ □} (5,00; 6,10)
ВГ, ммоль/л	1,70 (1,55; 1,76)	1,80 (1,77; 2,03)	1,79 (1,53; 2,13)	1,18 ^{Δ □ #} (1,04; 1,22)
ГП, ммольВГ/мин×мл	0,65 (0,59; 0,65)	0,53 (0,41; 0,62)	0,51 (0,50; 0,51)	0,34 ^{Δ □ #} (0,34; 0,40)

Примечания

- 1 Δ – статистически значимые различия со 2 группой, $p < 0,05$;
- 2 # – статистически значимые различия с 3 группой, $p < 0,05$;
- 3 □ – статистически значимые различия с контрольной группой, $p < 0,05$;
- 4 ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация;
- 5 ПР-ТБК – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой;
- 6 ВГ – восстановленный глутатион;
- 7 ГП – глутатионпероксидаза.

На третьи сутки отмены этанола уровень восстановленного глутатиона понижается до 1,18 (1,04; 1,22) ммоль/л по сравнению со всеми группами сравнения: с контрольной группой – 1,70 (1,55; 1,76), $p = 0,002$; с ХАИ – 1,88 (1,77; 2,03) ммоль/л, $p = 0,003$; с группой крыс на первые сутки отмены этанола – 1,79 (1,53; 2,13), $p = 0,003$. Активность глутатионпероксидазы также снижается по сравнению с контрольной группой, группами с ХАИ и однодневной абстиненции: 0,34 (0,34; 0,40); 0,65 (0,59; 0,65) ($p = 0,02$); 0,53 (0,41; 0,62) ($p = 0,012$) и 0,51 (0,50; 0,51) ($p = 0,008$) ммольВГ/мин×мл, соответственно.

Таким образом, ОАИ в дозе 2,5 г/кг приводит к сдвигу прооксидантно-антиоксидантного состояния эритроцитов в сторону радикалообразования, проявляющемуся снижением уровня восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы. При хронической 8-месячной алкогольной интоксикации у крыс изменения прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов отсутствуют, что свидетельствует об адаптационных реакциях данных функциональных систем к длительному действию этанола. В период отмены этанола после ХАИ у крыс прооксидантно-антиоксидантный статус смещается в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы эритроцитов. Данные изменения наиболее выражены на третьи сутки отмены этанола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. При хронической алкогольной интоксикации (8 месяцев) у крыс повышается скорость потребления кислорода на эндогенных субстратах гомогенатами коры больших полушарий головного мозга (на 83,3%, $p=0,02$) и мозжечка (на 225,0%, $p=0,002$). В период отмены этанола после хронической алкогольной интоксикации нарушается утилизация кислорода гомогенатами головного мозга крыс: в коре больших полушарий и мозжечке скорость потребления кислорода снижается на 1-е и 3-и сутки абстиненции. Возрастание скорости потребления кислорода при добавлении этанола в среду инкубации гомогенатов коры больших полушарий головного мозга крыс с 3-дневной абстиненцией (на 44,4%, $p=0,04$) свидетельствует об адаптации метаболических процессов в ткани головного мозга к действию алкоголя [2–А, 4–А].

2. Повышение дыхательной активности гомогенатов коры больших полушарий головного мозга на эндогенных субстратах на фоне хронической алкогольной интоксикации у крыс может быть следствием активации сукцинатзависимого окисления. Наиболее выраженные нарушения тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга крыс развиваются на 3-и сутки отмены этанола: снижаются утилизация кислорода и интенсивность НАДН-зависимого окисления, разобщается окислительное фосфорилирование [2–А, 4–А, 7–А, 8–А, 14–А].

3. При острой алкогольной интоксикации (2,5 г/кг массы тела) повышается сродство гемоглобина к кислороду, что отражается уменьшением показателя $p50_{\text{реал}}$ на 6,06%, $p=0,027$. Отсутствие изменений сродства гемоглобина к кислороду при хронической алкоголизации (8 месяцев) у крыс свидетельствует об адаптивных изменениях кислородсвязывающих свойств крови к длительному действию этанола. Отмена этанола на периоды времени, равные 1-м и 3-м суткам после хронической алкогольной интоксикации крыс, вызывает нарушение кислородсвязывающих свойств крови: повышается сродство гемоглобина к кислороду ($p50_{\text{реал}}$ снижается на 12,43%, $p=0,016$) и уровень метгемоглобина; рН крови смещается в щелочную сторону [1–А, 5–А, 6–А, 9–А, 13–А].

4. У пациентов состояние отмены алкоголя сопровождается нарушением кислородсвязывающих свойств крови, проявляющимся повышением сродства гемоглобина к кислороду ($p50_{\text{реал}}$ снижается на 6,57%, $p=0,027$) и степени насыщения гемоглобина кислородом (SO_2 повышается на 47,54%, $p=0,041$), смещением кислотно-основного состояния в щелочную сторону. Нормализация сродства гемоглобина к кислороду при добавлении этанола к крови *in vitro* свидетельствует об адаптивных изменениях кислородсвязывающих свойств крови к хроническому поступлению этанола у данных пациентов [3–А, 11–А].

5. При острой алкогольной интоксикации (2,5 г/кг массы тела) и алкогольной абстиненции у крыс прооксидантно-антиоксидантное состояние смещается в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы мембран эритроцитов. Данные изменения наиболее выражены на 3-и сутки отмены этанола: уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, повышается на 21,3%, $p=0,029$; уровень восстановленного глутатиона снижается на 30,6%, $p=0,002$; активность глутатионпероксидазы снижается на 47,7%, $p=0,02$. Отсутствие нарушений прооксидантно-антиоксидантного статуса при хронической алкоголизации крыс свидетельствует об адаптации метаболических процессов в тканях у крыс к длительному действию этанола [1–А, 5–А, 6–А, 10–А, 12–А, 15–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Исследование кислородсвязывающих свойств крови в клинике у пациентов с состоянием отмены алкоголя необходимо для оценки обеспечения тканей кислородом, что следует учитывать при разработке комплексной схемы коррекции нарушений при данном состоянии.

2. Определение параметров прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов в клинике у пациентов в период состояния отмены алкоголя необходимо для комплексной оценки расстройств, связанных с нарушением обеспечения тканей кислородом. Сдвиг прооксидантно-антиоксидантного статуса в сторону повышения радикалообразования может свидетельствовать о развитии состояния отмены алкоголя.

3. Лечебные мероприятия при состоянии отмены алкоголя должны включать средства и методы улучшения доставки и утилизации кислорода тканями. Устранение расстройств, связанных с нарушением обеспечения тканей кислородом, при состоянии отмены алкоголя уменьшит симптоматику абстинентного синдрома, что должно привести к увеличению числа лиц, отказавшихся от приема алкоголя.

Результаты исследований и выводы, сделанные на их основе, внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет» (10 актов о внедрении), «Белорусский государственный медицинский университет» (1 акт о внедрении), «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (1 акт о внедрении), «Гомельский государственный медицинский университет» (1 акт о внедрении). Данные о нарушениях тканевого дыхания, кислородсвязывающих свойств крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса при алкогольном абстинентном синдроме используются при чтении лекций, проведении практических занятий у студентов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1–А. Лелевич, А. В. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при острой и хронической алкогольной интоксикации крыс / А. В. Лелевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2008. – № 4 (24). – С. 46–49.

2–А. Лелевич, А. В. Влияние хронической алкогольной интоксикации на состояние тканевого дыхания в гомогенатах коры головного мозга крыс / А. В. Лелевич // Мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 85–87.

3–А. Лелевич, А. В. Кислородтранспортная функция крови пациентов с состоянием отмены алкоголя при инкубации крови с раствором этанола *in vitro* / А. В. Лелевич // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – № 4 (18). – С. 108–113.

4–А. Лелевич, А. В. Скорость потребления кислорода гомогенатами головного мозга хронически алкоголизированных крыс при действии этанола и сукцината *in vitro* / А. В. Лелевич, И. К. Дремза // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2021. – № 6 (19). – С. 663–666.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

5А. Влияние острой алкогольной интоксикации на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние эритроцитов крыс / А. В. Лелевич, И. К. Дремза, Д. А. Мискевич, Е. Ю. Судникович // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины», Гомель, 1-2 дек. 2006 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2006. – Вып. 7, т. 2. – С. 7–9.

6–А. Лелевич, А. В. Влияние хронической алкогольной интоксикации на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов крыс / А. В. Лелевич, И. К. Дремза, Д. А. Мискевич // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины», Гомель, 1-2 дек. 2006 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2006. – Вып. 7, т. 2. – С. 9–11.

7–А. Лелевич, А. В. Состояние тканевого дыхания в гомогенатах коры головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации / А. В. Лелевич, И. К. Дремза, Ю. В. Ерошенко // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии : материалы Респ. конф.

с междунар. участием, Гродно, 14 мая 2010 г. / редкол.: Н. Е. Максимович (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 312–317.

8–А. Лелевич, А. В. Тканевое дыхание в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и абстиненции [Электронный ресурс] / А. В. Лелевич, И. К. Дремза // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итог. науч. конф., Гродно, 25–26 янв. 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2018. – С. 463–466. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

9–А. Лелевич, А. В. Кислородтранспортная функция крови и кислотно-основное состояние у крыс при хронической алкогольной интоксикации и отмене этанола [Электронный ресурс] / А. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 24 янв. 2020 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2020. – С. 415–418. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

10–А. Лелевич, А. В. Прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов крыс при алкогольной интоксикации и отмене алкоголя [Электронный ресурс] / А. В. Лелевич // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 28 мая 2021 г. / редкол.: В. В. Лелевич (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 149–152. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

11–А. Лелевич, А. В. Влияние этанола *in vitro* на кислородтранспортную функцию крови пациентов с состоянием отмены алкоголя [Электронный ресурс] / А. В. Лелевич // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии-2023 : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 мая 2023 г. / редкол.: В. В. Лелевич (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 331–334. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Тезисы докладов в сборниках и материалах конференций

12–А. Лелевич, А. В. Влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы эритроцитов / А. В. Лелевич // Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых Гродненского государственного медицинского университета, посвященная памяти профессора А. Н. Габузова : тез. докл., Гродно, 5-6 апр. 2005 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: М. И. Бушма (отв. ред.). – Гродно, 2005. – С. 120–121.

13–А. Лелевич, А. В. Влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на кислородтранспортную функцию крови / А. В. Лелевич // Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых

Гродненского государственного медицинского университета, посвященная памяти профессора А. Н. Габузова : тез. докл., Гродно, 5–6 апр. 2005 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: М. И. Бушма (отв. ред.). – Гродно, 2005. – С. 119–120.

14–А. Лелевич, А. В. Влияние 2,4-динитрофенола на скорость потребления кислорода гомогенатами головного мозга при хронической алкогольной интоксикации у крыс / А. В. Лелевич // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича, Гродно, 15-16 апр. 2010 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 246-247.

15–А. Лелевич, А. В. Прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов крыс при алкогольной интоксикации / А. В. Лелевич, Н. В. Бублевич // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций : тез. докл. XIII съезда Белорус. о-ва физиологов и II Междунар. науч. конф., Минск, 19–20 апр. 2012 г. / Белорус. гос. ун-т, Бел. гос. мед. ун-т, Ин-т. физиологии НАН Беларуси ; редкол.: В. В. Лысак (отв. ред.). – Минск, 2012. – С. 78.

РЭЗІЮМЭ

Лялевіч Ганна Уладзіміраўна

Спажыванне кіслароду структурамі галаўнога мозгу і кіслародзлучальныя ўласцівасці крыві пры дзеянні этанолу і яго адмене (клініка-эксперыментальнае даследаванне)

Ключавыя словы: хуткасць спажывання кіслароду, кара вялікіх паўшар'яў, мазжачок, кіслародзлучальныя ўласцівасці, кроў, прааксідантна-антыаксідантны статус, эрытрацыты, этанол

Мэта даследавання: выяўленне асаблівасцей тканкавага дыхання ў галаўным мозгу, кіслародзлучальных уласцівасцяў крыві, прааксідантна-антыаксідантнага статусу пры розных варыянтах ўздзеяння этанолу ў клініка-эксперыментальных даследаваннях.

Метады даследавання: біяхімічныя, спектрафатаметрычныя, паляраграфічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Паказана павышэнне хуткасці спажывання кіслароду тканкамі кары вялікіх паўшар'яў галаўнога мозгу і мазжачка пры хранічнай алкагольнай інтаксікацыі ў пацукоў. Найбольш значныя парушэнні тканкавага дыхання ў гамагенатах кары вялікіх паўшар'яў галаўнога мозгу пацукоў развіваюцца на трэція суткі адмены этанолу: зніжэнне ўтылізацыі кіслароду, інтэнсіўнасці НАДН-залежнага акіслення, раз'яднанне акісляльнага фасфарыявання. Даданне этанолу ў асяроддзе інкубацыі стымулюе хуткасць спажывання кіслароду ў кары вялікіх паўшар'яў на трэція суткі абстыненцыі. Атрыманы новыя дадзеныя аб павышэнні ступені звязвання гемаглабіну з кіслародам, павышэнні ўзроўню метгемаглабіну, развіцці алкалоза ў крыві, зруху прааксідантна-антыаксідантнага стану ў бок утварэння радыкалаў пры адмене этанолу ў пацукоў. На фоне хранічнай алкагалізацыі пацукоў большасць доследных параметраў не адхіляецца ад нормы. Паказана павышэнне ступені звязвання гемаглабіну з кіслародам ў пацыентаў са станам адмены алкаголю і нармалізацыя дадзенага параметру пры даданні этанолу *in vitro*.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Атрыманыя дадзеныя могуць быць выкарыстаны для распрацоўкі патагенетычных метадаў лячэння сіндрому залежнасці ад алкаголю, купіравання стану адмены алкаголю.

Галіна прымянення: клінічная наркалогія, паталагічная фізіялогія, біяхімія.

РЕЗЮМЕ

Лелевич Анна Владимировна

Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)

Ключевые слова: скорость потребления кислорода, кора больших полушарий, мозжечок, кислородсвязывающие свойства, кровь, прооксидантно-антиоксидантный статус, эритроциты, этанол

Цель работы: выявление особенностей тканевого дыхания в головном мозге, кислородсвязывающих свойств крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса при разных вариантах воздействия этанола в клинико-экспериментальных исследованиях.

Методы исследования: биохимические, спектрофотометрические, полярографические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Показано повышение скорости потребления кислорода тканями коры больших полушарий головного мозга и мозжечка при хронической алкогольной интоксикации у крыс. Наиболее выраженные нарушения тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга крыс развиваются на третьи сутки отмены этанола: снижение утилизации кислорода и интенсивности НАДН-зависимого окисления, разобщение окислительного фосфорилирования. Добавление этанола в среду инкубации стимулирует скорость потребления кислорода в коре больших полушарий на третьи сутки абстиненции. Получены новые данные о повышении сродства гемоглобина к кислороду, повышении уровня метгемоглобина, развитии алкалоза в крови, сдвиге прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону радикалообразования при отмене этанола у крыс. На фоне хронической алкоголизации крыс большинство исследуемых параметров не отклоняется от нормы. Показано повышение сродства гемоглобина к кислороду у пациентов с состоянием отмены алкоголя и нормализация данного параметра при добавлении этанола *in vitro*.

Рекомендации по использованию. Полученные данные могут быть использованы для разработки патогенетических методов лечения синдрома зависимости от алкоголя, купирования состояния отмены алкоголя.

Область применения: клиническая наркология, патологическая физиология, биохимия.

RESUME

Lelewich Anna Vladimirovna

Oxygen consumption by the brain structures and oxygen-binding properties of blood in the setting of ethanol exposure and withdrawal (Clinical and experimental research)

Key words: oxygen consumption rate, cerebral cortex, cerebellum, oxygen-binding properties, blood, prooxidant-antioxidant status, erythrocytes, ethanol

Aim: the identification of tissue respiration features in the brain, oxygen-binding properties of blood, and prooxidant-antioxidant status in the setting of various types of ethanol exposure in clinical and experimental research.

Research methods: biochemical, spectrophotometric, polarographic, statistical.

The obtained results and their novelty. An increase in the oxygen consumption rate by the tissues of the cerebral cortex and cerebellum during chronic alcohol intoxication in rats has been revealed. The most significant disturbances of the tissue respiration in rat cerebral cortex homogenates develop on the third day of ethanol withdrawal: a decrease in oxygen utilization and the intensity of NADH-dependent oxidation, and oxidative phosphorylation uncoupling. Adding ethanol to the incubation medium stimulates the rate of oxygen consumption in the cerebral cortex on the third day of abstinence. New data have been obtained on an increase in the affinity of hemoglobin for oxygen, on an increase in the level of methemoglobin, on the development of alkalosis in the blood, and on a shift in the prooxidant-antioxidant state towards radical formation upon withdrawal of ethanol in rats. In the setting of chronic alcoholization in rats, most of the investigated parameters do not deviate from the norm. An increase in the hemoglobin-oxygen affinity has been established in patients with alcohol withdrawal and normalization of this parameter upon adding ethanol in vitro.

Recommendations for use. The obtained data may be used for the development of pathogenetic methods of alcohol dependence treatment, as well as for relieving alcohol withdrawal syndrome.

Field of application: addiction medicine, pathophysiology, biochemistry.

ЛЕЛЕВИЧ
Анна Владимировна

**ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА СТРУКТУРАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА КРОВИ
ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА И ЕГО ОТМЕНЕ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Подписано в печать 17.09.2024
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,47. Тираж 60 экз. Заказ 131.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.