

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.831 – 099: [547.262+547.943] 092.9 (043.3)

ЛЕЛЕВИЧ
Сергей Владимирович

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
(экспериментальное исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

по специальности 03.01.04 – биохимия

Минск, 2015

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Научный консультант: **Барковский Евгений Викторович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Таганович Анатолий Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Осочук Сергей Стефанович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Пронько Павел Сергеевич, доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений»

Оппонирующая организация: Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 15 января 2016 года в 13⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» (220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; тел. +375 17 272-55-98; e-mail: rector@bsmu.by) .

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

Автореферат разослан «___» декабря 2015 года.

Учёный секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А.И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время проблема алкоголизма и наркоманий приобретает все большую актуальность в связи с эпидемиологической и социальной опасностью данных патологий [Иванец Н. Н. и соавт., 2008; Развадовский Ю. Е., 2013; Анохина И. П. и соавт., 2014; Иванов В. П., 2014; Кибитов А. О. и соавт., 2015]. Отсутствие точных научных данных о патогенезе этих заболеваний, методов ранней диагностики и профилактики, а также трудности лечения создают необходимость дальнейшего целенаправленного и детального их изучения.

Одно из важнейших мест в формировании признаков алкогольной интоксикации занимают изменения под влиянием этанола функционирования нейромедиаторов головного мозга [Проскурякова Т. В. и соавт., 2009; Ward R. et al., 2009; Guan Y. et al., 2010]. Причем, этанол меняет не только их синтез, высвобождение и метаболизм, но и процесс рецепции [Littleton J., 1998; Шабанов П. Д., 2012; Vlednov U. et al., 2012].

Среди многочисленных висцеральных поражений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводится ведущая роль [Deu A. et al., 2006; Yip B. et al., 2006; Albano E., 2008; Панченко Л. Ф., 2013]. Данный орган несет основную нагрузку в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм. Другим важным аспектом влияния этанола на организм являются поражения скелетной мускулатуры, которые отмечаются в 40-60% случаев при алкогольной интоксикации [Preedy V. et al., 2001; Vary T., 2004]. При этом может теряться до 20% массы мышечной ткани, причиной чего является нарушение синтеза мышечных белков.

Важную роль в патогенезе морфиновой наркомании играют нарушения функционирования отдельных нейромедиаторных систем и их взаимодействие [Sadee W. et al., 2005; Le Merrer J. et al., 2007; ШохONOва В. А. и соавт., 2007; Анохина И. П. и соавт., 2014; Кибитов А. О. и соавт., 2015]. Среди метаболических эффектов морфина следует выделить изменения под его влиянием углеводного обмена. С учетом особой энергетической значимости глюкозы, состояние его метаболизма играет немаловажную роль в формировании патохимического состояния на фоне действия морфина.

Клиническая картина алкоголизма и наркотической зависимости обнаруживает значительное сходство основных симптомов заболеваний, характера их динамики, осложнений и исходов [Иванец Н. Н. и соавт., 2008; Шабанов П. Д., 2012; Менделевич В. Д. и соавт., 2013]. В этой связи весьма важным для понимания проблемы является феномен коморбидности алкоголизма и наркоманий [Савченков В. А. и др., 2000].

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным изучение особенностей нейромедиации в различных отделах головного мозга, а также функционирования основных путей метаболизма глюкозы – гликолиза и пентозофосфатного пути – в печени и скелетной мускулатуре в сопоставимых моделях экспериментальной алкогольной и морфиновой интоксикации с целью сравнительной оценки механизмов развития этих состояний.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» по темам:

– «Функциональная роль ГАМК-шунта в формировании морфиновой наркомании» (в рамках гранта БРФФИ, договор Б04-149 от 03.05.2004 г., № гос. регистрации 20043927 от 19.11.2004, сроки выполнения 2004-2006 гг.).

– «Роль нарушений углеводного обмена в механизмах развития морфиновой наркомании» (в рамках гранта БРФФИ, договор Б05М-052 от 01.04.2005 г., № гос. регистрации 20052190, сроки выполнения 2005-2007 гг.).

– «Метаболические нарушения в тканях крыс при прерывистой алкогольной интоксикации» (в ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», подпрограмма 1 «Изучение закономерностей функционирования организма в норме и при патологии, причин и механизмов развития социально значимых заболеваний, разработка новых медицинских технологий» (Фундаментальная и прикладная медицина); договор № 1.2.24 от 25.02.2011 г., № гос. регистрации 20113398, сроки выполнения 2011-2013 гг.).

Цель и задачи исследования

Целью работы являлось экспериментальное обоснование молекулярных механизмов формирования алкогольной и морфиновой интоксикаций на основе нарушений нейромедиации в отдельных структурах головного мозга, а также метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре.

Для реализации поставленной цели планировалось решение **следующих задач:**

1. Исследовать состояние дофаминергической, серотонинергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем головного мозга при однократном введении различных доз алкоголя и морфина.

2. Выявить особенности изменений основных нейромедиаторных систем в отделах головного мозга при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации.

3. Установить направленность нейромедиаторных изменений в различных структурах головного мозга в динамике алкогольной и морфиновой абстиненции.

4. Изучить особенности эффектов острой алкогольной и морфиновой интоксикации на состояние углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре.

5. Определить нарушения метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре в динамике хронической алкогольной интоксикации.

6. Установить особенности функционирования гликолиза и пентозофосфатного пути в тканях при синдроме отмены алкоголя и морфина.

7. Выявить вклад нарушений эндокринной функции поджелудочной и щитовидной желез при различных формах алкогольной и морфиновой интоксикации.

8. Разработать экспериментальную модель прерывистой алкогольной интоксикации. Оценить эффективность различных композиций аминокислот для метаболической коррекции данного состояния.

9. Провести сравнительный анализ центральных и периферических метаболических механизмов формирования алкогольной и морфиновой интоксикации.

Объект исследования

Кора больших полушарий, таламическая область, ствол и мозжечок головного мозга, печень, скелетная мускулатура и кровь белых беспородных крыс-самцов.

Предмет исследования

Содержание нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов, а также нейрогенных аминокислот; активность ферментов и содержание субстратов гликолиза и пентозофосфатного пути (ПФП), уровень гормонов поджелудочной и щитовидной желез, а также спектр биохимических показателей (ферменты, субстраты) в крови при различных формах алкогольной и морфиновой интоксикации.

Научная новизна

В работе впервые проведено сравнительное комплексное исследование состояния основных нейромедиаторных систем в различных отделах головного мозга, метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре, гормонального

статуса на сопоставимых моделях различных форм алкогольной и морфиновой интоксикации (острой, хронической, абстиненции).

Впервые установлено, что общим центральным патогенетическим механизмом алкогольной и морфиновой интоксикации является однотипное изменение компонентов дофаминергической нейромедиаторной системы в таламической области и стволе головного мозга. Показано, что острая интоксикация этими ПАВ приводит к снижению уровня катехоламинов в ткани мозга, хроническое воздействие сопровождается истощением запасов катехоламинов, которое проявляется в течение первых двух недель интоксикации, при абстиненции отмечается волнообразное изменение содержания дофамина в течение первой недели.

Впервые выявлено, что ингибирование гликолиза и ПФП в печени и скелетной мускулатуре является общим патохимическим признаком хронической алкогольной и морфиновой интоксикации, а также их абстинентных состояний.

Получены новые данные о разнонаправленных эффектах этих ПАВ на гликолиз в печени и мышечной ткани при острой интоксикации – этанол его дозозависимо ингибирует, а морфин, в различном диапазоне доз, активизирует.

Впервые установлено, что общим патогенетическим звеном в действии алкоголя и морфина является однонаправленное изменение гормонального статуса (инсулин, тиреоидные гормоны). Показано, что при различных формах алкогольной и морфиновой интоксикации содержание инсулина в крови снижается, а уровни тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) повышаются при острой, но снижаются при хронической интоксикации.

Разработана новая модель экспериментального алкоголизма – прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ). Получены новые данные о нейромедиаторных нарушениях при ПАИ, которые проявляются, прежде всего, в дофаминергической системе. Впервые установлено, что аминокислотные композиции «Тавамин», «Нейрамин» и «Тритарг» оказывают нормализующий эффект на метаболические нарушения при ПАИ, причем «Тритарг» обладает более выраженным корригирующим действием.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушение функционирования дофаминергической нейромедиаторной системы в таламической области и стволе головного мозга является общим центральным патогенетическим механизмом развития алкогольной и морфиновой интоксикации. Однократное введение морфина и этанола активизирует секрецию дофамина и норадреналина, уменьшая их концентрацию в ткани мозга. Хроническое воздействие данных ПАВ сопровождается

понижением уровня катехоламинов в этих регионах, которое формируется в течение первых двух недель интоксикации. При абстинентных состояниях (1 сутки) отмечается накопление дофамина в таламической области и стволе с последующей нормализацией и снижением его уровня в более отдаленные сроки (3-7 суток).

2. Серотонинергическая и ГАМК-ергическая системы головного мозга не проявляют консолидированной вовлеченности в формирование патогенетической картины алкогольной и морфиновой интоксикации. Изменения концентрации их компонентов являются разнонаправленными, не позволяющими прояснить логическое участие данных систем в проявлениях различных форм интоксикации алкоголем и морфином.

3. Схожие изменения метаболизма глюкозы в печени являются общим патохимическим признаком хронической алкогольной и морфиновой интоксикации, а также их абстинентных состояний. При однократном введении данные ПАВ обладают разнонаправленными эффектами на гликолиз в печени – этанол его дозозависимо ингибирует.

4. Хроническая алкогольная и морфиновая интоксикация, алкогольный и морфиновый абстинентный синдром характеризуются однотипным изменением функционирования гликолиза и ПФП в мышечной ткани с временными особенностями проявлений данного эффекта. При острой интоксикации действия этих ПАВ противоположны – этанол дозозависимо ингибирует гликолиз.

5. Общим патогенетическим звеном действия алкоголя и морфина являются однонаправленные изменения гормонального статуса (инсулин, тиреоидные гормоны). При различных формах алкогольной интоксикации уровень инсулина в крови снижается. Содержание тиреоидных гормонов (T_3 , T_4) повышается при острой, но снижается при хронической алкогольной интоксикации.

6. Разработана и апробирована новая модель экспериментального алкоголизма – прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ). ПАИ сопровождается умеренно выраженным гепатотоксическим эффектом, а также активацией процессов ПОЛ в крови и печени. Нейромедиаторные нарушения при ПАИ определяются регионом ЦНС и проявляются изменениями дофаминергической нейромедиаторной системы.

7. Аминокислотные композиции «Тавамин», «Нейрамин» и «Тритарг» оказывают нормализующий эффект на метаболические нарушения, вызванные ПАИ. «Тритарг» обладает более выраженным позитивным влиянием

в качестве средства метаболической коррекции при ПАИ в сравнении с «Тавамином» и «Нейрамином».

Личный вклад соискателя ученой степени

Вклад автора заключался в разработке и проведении экспериментальных моделей алкогольной и морфиновой интоксикации, исследовании уровней нейромедиаторов в головном мозге, определении активности ферментов и содержания субстратов углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре, уровня гормонов в крови, статистической обработке всех полученных данных, их обобщении и трактовке.

Результаты исследований уровней нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов, а также аминокислот в отделах головного мозга при алкогольной и морфиновой интоксикации изложены в монографии [2], статьях и материалах конференций [2, 14, 17–19, 21–23, 26, 27, 31, 34, 37, 39, 55], тезисах докладов [70, 72, 73, 75] – вклад диссертанта 85%, а также в монографии [3], статьях и материалах конференций [28, 29, 33, 47, 50, 54, 60, 61], тезисах [69, 71], написанных без соавторов. Данные по определению активности ферментов гликолиза и ПФП, а также субстратов углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре при действии этанола и морфина изложены в монографии [2], статьях и материалах конференций [6, 9, 12, 15, 32, 34, 39, 41, 43, 48, 57, 59], тезисах докладов [77, 79] – вклад диссертанта 90%, а также монографиях [1, 3], статьях и материалах конференций [4, 5, 7, 8, 10, 13, 20, 25, 42, 44, 45, 49, 51–53, 56, 61], тезисах [64–68, 74], написанных без соавторов. Результаты исследований уровня гормонов в крови при алкогольной и морфиновой интоксикации изложены в статьях и материалах конференций [6, 32, 41] – личный вклад диссертанта 85%, а также в монографиях [1, 3], статьях и материалах конференций [11, 16, 24, 46], написанных без соавторов.

Разработана новая экспериментальная модель – прерывистая алкогольная интоксикация. Результаты исследований метаболических нарушений и их коррекции при прерывистой алкогольной интоксикации изложены в монографии [2], статьях и материалах конференций [38, 40, 58, 63], тезисе докладов [78] – личный вклад диссертанта 90%, а также в материалах конференции [62], написанных без соавторов.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований, включенные в диссертационную работу, доложены и обсуждены на: ежегодных конференциях студентов и молодых ученых Гродненского государственного медицинского университета (г. Гродно, 2006-2013 гг.); XLII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (Szczecin,

2007 г.); Международной научной конференции «Экспериментальная и клиническая фармакология» (г. Минск, 2007 г.); Республиканской научной конференции ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси» (г. Гродно, 2007 г.); Международных симпозиумах «Актуальные вопросы гепатологии» (г. Витебск, 2008 г.; г. Брест, 2011 г.); Республиканской конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В. А. Бандарина (г. Минск, 2009 г.); 44 Meeting of the Polish Biochemical Society (Lodz, 2009 г.); 3-й международной научной конференции «Экспериментальная и клиническая фармакология» (г. Минск, 2009 г.); Республиканских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы медицины» (г. Гомель 2009, 2011, 2012 гг.); 45 Meeting of the Polish Biochemical Society (Wisla, 2010 г.); Республиканском научно-практическом семинаре «Актуальные проблемы зависимого поведения» (г. Минск, 2010 г.); научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины» (г. Минск, 2012-2013 гг.); 47 Congress of the Polish Biochemical Society Polish-German Biochemical Societies Joint Meeting (Poznan, 2012 г.); 48 Zjazdu Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (Torun, 2013 г.); научно-практической конференции, посвященной 55-летию Гродненского государственного медицинского университета (г. Гродно, 2013 г.); итоговых научно-практических конференциях «Актуальные проблемы медицины» (г. Гродно, 2009-2015 гг.), научной сессии Белорусского государственного медицинского университета, посвященной Дню белорусской науки (г. Минск, 2015 г.).

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс и научную деятельность учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет», «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», «Гродненский государственный медицинский университет», научную деятельность Республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений». По теме диссертации получен патент на изобретение «Способ моделирования прерывистой алкогольной интоксикации у крысы в эксперименте» (пат. 14289 Респ. Беларусь : МПК G09B23/00 (2009) / : 30.04.2011.), а также уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Средство для коррекции нарушений функции печени при прерывистой алкогольной интоксикации» (№ а 20130219).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 79 работ общим объемом 48,68 авторских листов. В том числе 3 монографии (25,83 авторских листов),

37 работ, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь (18,71 авторских листов), 23 статьи в сборниках и материалах конференций (2,78 авторских листов), 16 тезисов докладов научных съездов и конференций (1,36 авторских листов), получен патент на изобретение (0,11 авторских листов).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, общей характеристики работы, 7 глав, заключения, списка использованных источников, списка публикаций соискателя ученой степени и 5-ти приложений. В диссертации содержится 50 таблиц и 32 рисунка. Библиография включает 561 наименование работ отечественных и зарубежных авторов, а также 79 работ соискателя ученой степени.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

В исследованиях использовались белые, беспородные крысы-самцы массой 180-220 граммов, находящиеся на полноценном рационе вивария со свободным доступом к воде. В работе использовано 403 животных.

Острую алкогольную интоксикацию (ОАИ) моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения 25% раствора этанола в дозах 1, 2,5 и 5 г/кг массы тела за час до декапитации. Контрольной группе вводили эквивалентные количества изотонического раствора хлористого натрия.

При моделировании хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) животным внутривенно вводили 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг 2 раза в сутки в течение 7, 14, 21 и 28 суток. Особи контрольной группы получали изотонический раствор хлористого натрия. Декапитацию проводили через 1 час после последнего введения этанола или физиологического раствора.

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) воспроизводили методом интрагастральных интубаций 25% раствора этанола в дозе 5 г/кг 2 раза в сутки в течение 5 суток. Животных декапитировали через 3 часа, 1, 3 и 7 суток после последнего введения алкоголя.

Моделирование прерывистой алкогольной интоксикации (ПАИ) осуществляли путем внутривенного введения 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела 2 раза в сутки по следующей схеме: 4 суток алкоголизация – 3 суток внутривенное введение эквивалентных количеств воды. Такие циклы повторяли четыре раза. Для коррекции метаболических нарушений при ПАИ использовались три композиции аминокислот («Тавамин», «Нейрамин» и

«Тритарг») которые вводились внутривентриально дважды в сутки в трехдневные периоды отмены алкоголя. Суточная доза «Тавамина» составляла 500 мг/кг массы тела, «Нейрамина» – 200 мг/кг и «Тритарга» – 350 мг/кг.

Для установления молекулярных механизмов взаимодействия этанола с активным центром фосфофруктокиназы и пируваткиназы были использованы известные трёхмерные структуры из Международной базы данных Protein Data Bank (www.pdb.org). Консенсусные аминокислотные последовательности ферментов были взяты из Международной базы данных UniProt (www.uniprot.org).

Острую морфиновую интоксикацию (ОМИ) вызывали путем однократного внутривентриального введения 1% раствора морфина гидрохлорида в дозах 10, 20 и 40 мг/кг массы тела за один час до декапитации. Контрольные животные получали эквивалентные количества физиологического раствора.

При моделировании хронической морфиновой интоксикации (ХМИ) морфин вводили ежедневно в течение 7, 14 и 21 суток. Наркотик вводился внутривентриально 2 раза в сутки в возрастающих дозах: 10 мг/кг массы тела – первые двое суток, 20 мг/кг – 3-4 суток, 40 мг/кг – начиная с пятых суток до конца эксперимента. Декапитацию проводили через час после последней инъекции наркотика.

Морфиновый абстинентный синдром (МАС) воспроизводили путем внутривентриального введения морфина гидрохлорида дважды в сутки в возрастающих дозах: первые двое суток – 10 мг/кг массы тела, 3-4 суток – 20 мг/кг, 5-7 суток – 40 мг/кг. Животных декапитировали через 1 час, 1, 3 и 7 суток после последнего введения наркотика.

После декапитации животных во всех экспериментальных моделях у них быстро извлекали головной мозг, выделяли кору больших полушарий, таламическую область, ствол и мозжечок, которые фиксировали в жидком азоте. Уровни биогенных аминов, их предшественников и метаболитов (дофамин, норадреналин, 3,4-диоскифенилуксусная и гомованилиновая кислота, 5-окситриптофан, серотонин, 5-оксииндолуксусная кислота, ГАМК) определяли на ВЭЖХ-системе Waters.

Активность большинства ферментов исследовали в центрифугатах печени и скелетной мускулатуры (10000g x 30 мин), полученных на холоде. С помощью высокоспецифичных методов определяли активность гексокиназы (ГК, К.Ф. 2.7.1.1), глюкокиназы (ГЛК, К.Ф. 2.7.1.2), фосфофруктокиназы (ФФК, К.Ф. 2.7.1.11), пируваткиназы (ПК, К.Ф. 2.7.1.40), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, К.Ф. 1.1.1.27), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ, К.Ф. 1.1.1.49),

6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ, К.Ф. 1.1.1.44) и транскетолазы (ТК, К.Ф. 2.2.1.1). Содержание субстратов углеводного обмена (глюкоза, глюкозо-6-фосфат, пируват, лактат, пентозы, гликоген) устанавливали в безбелковых центрифугатах из тканей, замороженных в жидком азоте.

Определение спектра биохимических показателей в крови было выполнено с помощью анализатора KONELAB 30i (Финляндия). Исследование гормонов в крови (инсулин, тироксин, трийодтиронин, тиреотропный гормон гипофиза) и тироксинсвязывающего глобулина проводилось радиоиммунологическим методом.

Результаты исследований описывались с помощью методов непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни) и представлялись в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75%). Различия между экспериментальными группами считались достоверными при $p < 0,05$. В качестве дополнительного метода статистической обработки полученных результатов применялся пошаговый дискриминантный анализ и корреляционный анализ по Спирмену. Обработка результатов экспериментальных исследований проводилась с применением пакета статистических программ Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейромедиаторные аспекты острой алкогольной и морфиновой интоксикации

Нейромедиаторные изменения при ОАИ определялись дозой вводимого алкоголя. Введение этанола в небольшой дозе (1 г/кг) не приводило к существенным сдвигам нейромедиации в изученных регионах головного мозга. Средняя доза алкоголя (2,5 г/кг) вызывала более выраженные эффекты. При этом концентрация дофамина снижалась во всех изученных регионах мозга, а уровень норадреналина – в таламической области (на 64%, $p < 0,01$), стволе и мозжечке (на 82%, $p < 0,001$). Со снижением содержания дофамина в стволе головного мозга согласовывался рост концентрации одного из его метаболитов – гомованилиновой кислоты (ГВК). На фоне выраженной алкогольной интоксикации (5 г/кг) в таламической области снижались уровни дофамина и норадреналина, а также возрастало содержание их метаболитов.

Уровень серотонина в таламической области резко повышался при ОАИ слабой (на 166%, $p < 0,001$) и средней степени (на 183%, $p < 0,001$), тогда как в стволе мозга – только при тяжелой форме (на 139%, $p < 0,001$). В коре больших полушарий и мозжечке содержание серотонина не претерпевало изменений.

Уровень ГАМК повышался в коре (на 150%, $p < 0,001$), таламической области (на 123%, $p < 0,001$) и стволе (на 127%, $p < 0,001$) при тяжелой форме ОАИ, что логично согласуется при этом с преобладанием тормозных процессов в ЦНС.

При введении небольшой дозы морфина (10 мг/кг) в таламической области снижался только уровень дофамина при неизменном содержании норадреналина, серотонина и ГАМК (таблица 1).

Таблица 1. – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов (нмоль/ г ткани) в таламической области головного мозга крыс при острой морфиновой интоксикации

| Показатель | Экспериментальные группы | | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | Контроль | Морфин 10 мг/кг | Морфин 20 мг/кг | Морфин 40 мг/кг |
| Дофамин | 2,447 (2,033; 2,593) | 1,002 (0,911; 1,1)* | 1,693 (1,577; 1,857)* | 3,029 (2,161; 3,161) |
| 3,4-ДОФУК | 0,348 (0,328; 0,37) | 0,349 (0,337; 0,398) | 0,5 (0,466; 0,518)* | 0,503 (0,497; 0,553)* |
| ГВК | 0,659 (0,632; 0,67) | 0,573 (0,517; 0,634) | 0,895 (0,868; 0,91)* | 1,046 (0,988; 1,16)* |
| Норадреналин | 2,043 (1,934; 2,101) | 1,831 (1,688; 1,906) | 1,401 (1,376; 1,47)* | 1,399 (1,301; 1,446)* |
| 5-окситриптофан | 0,122 (0,11; 0,133) | 0,154 (0,108; 0,173) | 0,122 (0,084; 0,182) | 0,134 (0,12; 0,149) |
| Серотонин | 0,13 (0,098; 0,154) | 0,164 (0,132; 0,173) | 0,17 (0,156; 0,178) | 0,121 (0,101; 0,137) |
| 5-ОИУК | 0,119 (0,098; 0,138) | 0,129 (0,105; 0,154) | 0,236 (0,201; 0,242)* | 0,142 (0,122; 0,168) |
| ГАМК | 2226,9 (2189,2; 2288) | 1968 (1899,8; 2006,8) | 2350,2 (2200,3; 3033,3) | 2499 (2200,3; 2725,6) |

*Примечание: здесь и в табл. 2-4: * – статистически значимы различия с контролем ($p < 0,05$); данные выражены в виде Me (25; 75%)*

Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг приводило к снижению в таламической области уровня дофамина и повышению содержания ГВК и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (3,4-ДОФУК). Кроме того, отмечалось уменьшение содержания норадреналина при неизменном уровне серотонина и ГАМК. На фоне введения большой дозы морфина (40 мг/кг) в

таламической области повышалось содержание ГВК и 3,4-ДОФУК, а также снижался уровень норадреналина.

Функционирование дофаминергической системы в стволе мозга изменялось аналогично таковому в таламической области только при введении 20 мг/кг наркотика, оставаясь неизменным при низкой и высокой дозах морфина.

В коре больших полушарий при введении малой дозы морфина снижался только уровень ГАМК, а при 20 мг/кг – повышалось содержание серотонина. На фоне тяжелой морфиновой интоксикации (40 мг/кг) в данном регионе мозга снижалось содержание дофамина и повышался уровень ГАМК.

В мозжечке введение морфина в дозе 10 мг/кг приводило к снижению уровня дофамина на 78% ($p < 0,001$), серотонина на 83% ($p < 0,002$), его метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) – на 69% ($p < 0,001$), ГАМК на 42% ($p < 0,001$). При этом в данном регионе ЦНС повышалась концентрация 3,4-ДОФУК на 71% ($p < 0,001$). Увеличение дозы вводимого морфина (20 мг/кг) приводило к снижению содержания дофамина на 62% в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$), серотонина на 47% ($p < 0,002$), 5-ОИУК на 64% ($p < 0,001$) и повышению уровня 3,4-ДОФУК на 61% ($p < 0,001$). На фоне введения большой дозы морфина (40 мг/кг) в мозжечке снижался только уровень дофамина (на 70%, $p < 0,001$).

Таким образом, нейромедиаторные нарушения в ткани головного мозга при однократном введении этанола и морфина определялись дозой вводимого ПАВ и имели региональную специфику.

Особенности метаболизма глюкозы в печени при острой алкогольной и морфиновой интоксикации

При введении этанола в дозе 1 г/кг наблюдалось снижение активности ГК, ГЛК и ПК в печени (таблица 2). С пониженной активностью вышеперечисленных ферментов гликолиза согласовывалось уменьшение уровней субстратов данного метаболического пути – Г-6-Ф на 34% ($p < 0,02$), пирувата на 36% ($p < 0,01$) и лактата на 32% ($p < 0,02$).

Введение средней дозы этанола (2,5 г/кг) сопровождалось снижением активности ГК и ФФК, тогда как скорость ГЛК нормализовалась (таблица 2). Содержание глюкозы в печени при этом повышалось (на 58%, $p < 0,001$), что может быть обусловлено снижением здесь уровня гликогена (на 26%, $p < 0,02$) и развитием гипергликемии.

Введение этанола в высокой экспериментальной дозе (5 г/кг) приводило к ингибированию всех лимитирующих ферментов гликолиза, что

свидетельствует о снижении поточной скорости данного пути в печени. При этом повышались активность ЛДГ и содержание лактата (на 78%, $p < 0,001$), резко возрастало отношение лактат/пируват (30,8 и 11,1, соответственно), а уровни Г-6-Ф и пирувата снижались (на 41% и 42%, соответственно, $p < 0,001$).

Для интерпретации межгрупповых различий были построены дискриминантные функции, являющиеся линейной комбинацией дискриминантных переменных. Функции статистически значимы (χ -квадрат₁=68,11, $p < 0,05$; χ -квадрат₂=26,77, $p < 0,05$). Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции вносили переменные глюкоза, ЛДГ и лактат. Этими показателями в 98% случаев объясняются различия между исследуемыми группами. В 82% разделительная способность 2-й дискриминантной функции обеспечивается за счет показателей ФФК, ПК и Г-6-Ф.

Таблица 2. – Активность ферментов гликолиза в печени (нмоль/мг/мин), уровень гликемии и содержание инсулина в крови крыс при острой алкогольной интоксикации

| Показатель | Экспериментальные группы | | | |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Контроль | Этанол (1 г/кг) | Этанол (2,5 г/кг) | Этанол (5 г/кг) |
| ГК | 3,14 (2,58; 3,58) | 2,11 (1,99; 2,58)* | 2,41 (1,87; 2,69)* | 2,18 (1,29; 2,78)* |
| ГЛК | 10,08 (8,54; 10,15) | 6,35 (5,36; 7,22)* | 8,11 (7,22; 8,96) | 6,55 (5,11; 7,06)* |
| ФФК | 8,25 (7,58; 9,21) | 8,27 (7,88; 9,88) | 5,90 (5,25; 6,23)* | 5,84 (5,03; 6,12)* |
| ПК | 65,21 (56,23; 69,61) | 51,02 (48,25; 52,25)* | 58,14 (52,18; 64,18) | 42,13 (38,98; 46,94)* |
| ЛДГ | 158,31 (144,03; 166,14) | 187,59 (166,33; 193,14) | 222,06 (219,01; 238,16)* | 246,91 (230,67; 259,1) * |
| Гликемия (ммоль/л) | 5,42 (4,25; 6,03) | 5,14 (4,98; 6,03) | 7,44 (6,96; 7,84)* | 7,27 (6,93; 7,78)* |
| Инсулин (пмоль/л) | 154,6 (148,6; 174,1) | 98,4 (91,6; 102,3)* | 109,3 (100,1; 111,6)* | 107,9 (104,3; 114,2)* |

Дозозависимый ингибирующий эффект ОАИ выявлялся и в отношении ПФП в печени. Этанол, вводимый в дозе 1 г/кг, снижал только активность ТК (на 37%, $p < 0,01$), а в дозе 2,5 г/кг – Г-6-ФДГ (на 25%, $p < 0,01$) и содержание

пентоз (на 36%, $p < 0,002$). На фоне тяжелой алкогольной интоксикации (5 г/кг) отмечалось снижение активности всех изученных ферментов ПФП в печени: Г-6-ФДГ на 29% ($p < 0,01$), 6-ФГДГ на 28% ($p < 0,01$) и ТК на 51% ($p < 0,001$), а также содержания пентоз на 43% ($p < 0,001$).

Для выяснения механизма действия алкоголя при ОАИ на активность ферментов гликолиза были выполнены опыты *in vitro* с созданием в инкубационной среде концентраций этанола в диапазоне 5-500 мМ. Они показали, что ингибирование активности ФФК отмечалось при концентрации этанола в инкубационной среде 100 и 500 мМ. Это указывает на то, что снижение активности данного фермента в печени на фоне выраженной степени ОАИ реализуется посредством прямых эффектов этанола.

Этанол может быть связан с той частью АДФ-связывающего сайта, которая способна взаимодействовать с аденином (рисунок 1). Три остатка фенилаланина (Phe308, Phe538 и Phe671) образует при этом гидрофобные контакты, а остаток аспартата (Asp543) принимает участие в полярных взаимодействиях (рисунок 1).

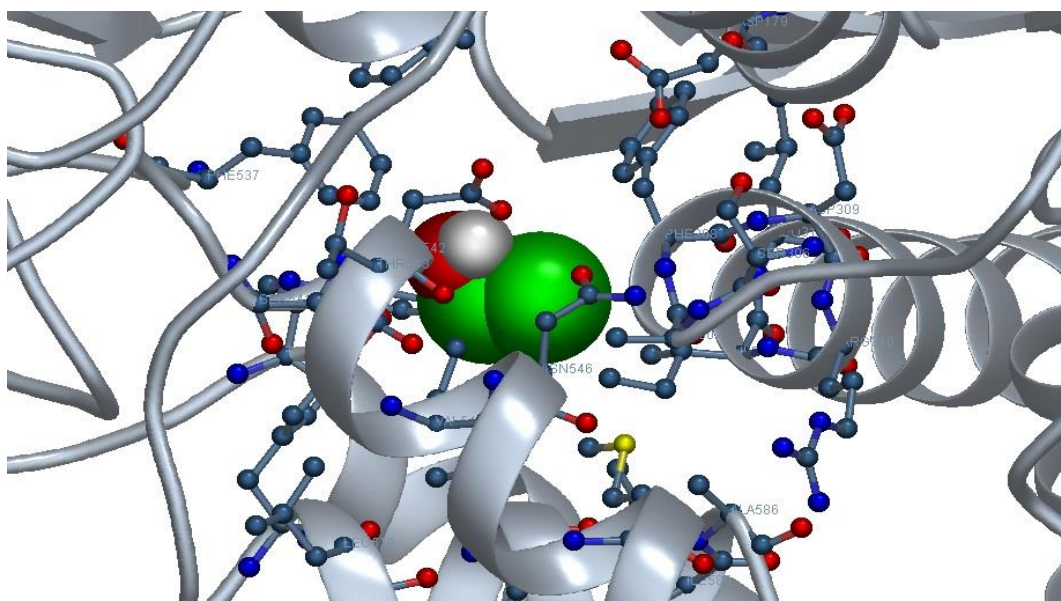


Рисунок 1. – Расположение молекулы этанола в аллостерическом центре печёночной ФФК человека

По аналогии с однократным введением этанола нами было изучено влияние ОМИ на метаболизм глюкозы в печени. Морфин в дозе 10 мг/кг повышал активность ГК на 55% ($p < 0,01$), что может быть обусловлено ростом содержания глюкозы в печеночной ткани (на 21%, $p < 0,05$).

Увеличение дозы вводимого морфина до 20 мг/кг приводило к нормализации активности ГК и снижению уровня глюкозы в печени (на 40%, $p < 0,01$).

При введении морфина в дозе 40 мг/кг содержание глюкозы в печени снижалось на 27% ($p < 0,05$), активность лимитирующих ферментов гликолиза при этом не изменялась. Результаты пошагового дискриминантного анализа показали отсутствие дозозависимого эффекта ОМИ на функционирование гликолиза в печени.

Морфин в небольшой дозе (10 мг/кг) повышал активность Г-6-ФДГ и ТК, что согласовывается с активацией ряда ферментов гликолиза в данных условиях. Увеличение активности ферментов ПФП отмечалось на фоне гипергликемии и стабильного уровня Г-6-Ф в печени. Средняя доза морфина (20 мг/кг) не изменяла активность ферментов ПФП в печени, а большая (40 мг/кг) – повышала активность Г-6-ФДГ.

Метаболизм глюкозы в мышечной ткани при однократном введении этанола и морфина

На фоне слабовыраженной алкогольной интоксикации (1 г/кг) в скелетной мускулатуре, в отличие от печени, не отмечалось существенных сдвигов в функционировании гликолиза, наблюдалось только увеличение активности ЛДГ.

Увеличение дозы вводимого алкоголя (2,5 г/кг) приводило к снижению активности одного из ключевых ферментов гликолиза – ФФК – и потенцированию стимулирующего эффекта этанола на ЛДГ. При этом в мышечной ткани снижалось содержание Г-6-Ф (на 42%, $p < 0,001$) и гликогена (на 43%, $p < 0,001$). Этанол в дозе 5 г/кг вызывал наиболее существенные изменения гликолиза в скелетной мускулатуре: снижалась активность ключевых ферментов гликолиза – ГК, ФФК и ПК, а также повышалась скорость ЛДГ. С активацией ЛДГ согласовывалось увеличение здесь уровня лактата (на 26%, $p < 0,02$). Содержание других субстратов углеводного обмена изменялось разнонаправленно: концентрация глюкозы увеличивалась (на 42%, $p < 0,01$), а уровни Г-6-Ф и гликогена снижались (на 43% и 45%, соответственно, $p < 0,01$).

Острая алкогольная интоксикация изменяла и активность ферментов ПФП в мышечной ткани. При небольшой дозе этанола в ней снижалась активность Г-6-ФДГ (на 29%, $p < 0,05$), а при средней дозе (2,5 г/кг) ее активность возрастала на 74% ($p < 0,001$). На фоне выраженной ОАИ отмечались разнонаправленные сдвиги активности ферментов ПФП в скелетной

мускулатуре: у Г-6-ФДГ она увеличивалась (на 44%, $p < 0,01$), у ТК снижалась (на 49%, $p < 0,001$).

Морфин в небольшой дозе (10 мг/кг) повышал активность ПК (на 37%, $p < 0,05$) и содержание пирувата в мышечной ткани. Более высокая доза наркотика (20 мг/кг) вызывала увеличение активности ПК и ЛДГ, что соответствовало таковым изменениям данных ферментов в печени. Введение морфина в дозе 40 мг/кг сопровождалось повышением активности ключевых ферментов гликолиза, что указывало на рост поточной скорости данного метаболического пути в мышечной ткани при выраженной морфиновой интоксикации.

Изменение функционального состояния ПФП в скелетной мускулатуре при ОМИ отличалось от такового для гликолиза. Введение морфина в дозах 10 и 20 мг/кг не изменяло активность ферментов окислительной ветви ПФП. Высокая доза наркотика (40 мг/кг) вызывала разнонаправленные сдвиги в активности ферментов данного метаболического пути: скорость ТК при этом повышалась (на 40%, $p < 0,05$), а активность Г-6-ФДГ снижалась (на 27%, $p < 0,05$).

Метаболические механизмы формирования хронической алкогольной и морфиновой интоксикации

Нейромедиаторные аспекты длительной алкогольной и морфиновой интоксикации

В коре больших полушарий при введении алкоголя в течение 7 суток отмечалось снижение концентрации дофамина и серотонина. В стволе головного мозга при этом снижалось содержание дофамина и триптофана при повышенном уровне ГВК, а в таламической области понижался уровень нейромедиаторных аминокислот – глутамата, аспартата и ГАМК.

Увеличение сроков алкоголизации до 14-ти суток несколько меняло картину нейрохимических отклонений в изученных отделах мозга. В коре больших полушарий оставалось пониженным содержание серотонина, тогда как уровень норадреналина и глутамата превышал значения в контрольной группе. В стволе головного мозга на фоне двухнедельной алкогольной интоксикации сохранялись эффекты, регистрируемые в предыдущей экспериментальной группе: понижение содержания дофамина и увеличение концентрации гомованилиновой кислоты. В таламической области при 14-суточной алкоголизации отмечалось статистически значимое снижение

уровня норадреналина и 5-окситриптофана, а также повышение содержания глицина в сравнении показателями в контрольной группе.

Трехнедельная алкогольная интоксикация приводила к снижению содержания дофамина во всех изученных отделах мозга, с наибольшей выраженностью данного эффекта в стволе. Уровень одного из метаболитов дофамина – ГВК – повышался при этом в таламической области и стволе. Концентрация серотонина при трехнедельной ХАИ снижалась, в сравнении с контролем, в коре больших полушарий и стволе головного мозга. На этом фоне в стволе регистрировались пониженное содержание 5-окситриптофана и повышенный уровень 5-ОИУК, а также статистически значимое увеличение концентрации ГАМК, глутамата и триптофана в коре больших полушарий, триптофана – в таламической области и снижение уровня глицина в стволе головного мозга.

Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением концентрации дофамина во всех исследуемых отделах мозга. Содержание ГВК при этом оставалось повышенным в таламической области и стволе. В этих же отделах мозга снижался уровень норадреналина. Показатели серотонинергической нейромедиаторной системы при четырехнедельной ХАИ не изменялись в таламической области, тогда как в коре больших полушарий уровень серотонина снижался, а в стволе повышался в сравнении с показателями в контрольной группе.

В стволе головного мозга при пошаговом дискриминантном анализе наибольшая отдаленность по 1-й дискриминантной функции, в сравнении с контрольной группой, регистрировалась для изученных показателей при 28-суточном введении этанола, а по функции 2 – для ХАИ длительностью 21 сутки (рисунок 2). Данная дискриминация является статистически значимой ($F=85,81$; $p<0,0000$). Наиболее информативными показателями при этом были дофамин, ГВК, норадреналин, серотонин и 5-ОИУК. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор.1) вносили переменные ГВК, серотонин и ГАМК. Этими показателями в 98% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами ($r=0,99$). В 96% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями серотонин, ГАМК, 5-ОИУК и 5-окситриптофан ($r=0,98$).

При ХМИ в коре больших полушарий уровень изученных нейромедиаторов и их метаболитов изменялся менее значительно в сравнении с другими отделами головного мозга. Содержание дофамина, норадреналина и 5-окситриптофана оставалось стабильным на протяжении всего периода

наркотизации. Уровень одного из метаболитов дофамина – ГВК – повышался через 7 суток введения морфина на 43% ($p < 0,01$), 3,4-ДОФУК к концу 14-х суток морфинизации – на 59% ($p < 0,001$). Содержание серотонина в данном отделе мозга статистически значимо снижалось через 21 день, а продукта его катаболизма – 5-ОИУК – на 14-е и 21-е сутки введения морфина. Уровень основного медиатора торможения – ГАМК – повышался в корковом отделе мозга через 14 и 21 сутки от начала морфинизации.

К концу первой недели введения морфина в таламической области отмечалось снижение содержания дофамина и норадреналина при повышении уровней их метаболитов – 3,4-ДОФУК и ГВК. Содержание серотонина и ГАМК при 7-суточной ХМИ в данном регионе мозга не отличалось от значений в контрольной группе. Удлинение сроков наркотизации до 2-х недель сопровождалось снижением уровня дофамина и повышением содержания ГВК в таламической области, а уровень ГАМК увеличивался на 92% ($p < 0,001$).

Через три недели от начала введения морфина в данном отделе мозга отмечалось повышение содержания синаптического метаболита дофамина – ГВК – снижение уровня серотонина и 5-ОИУК.

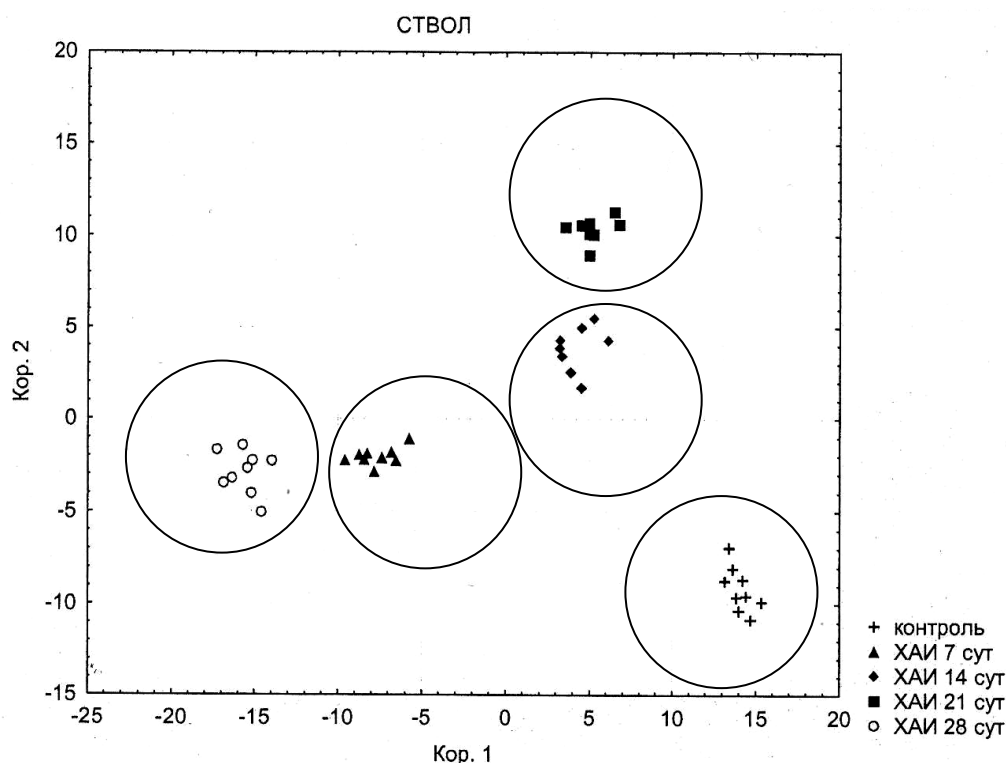


Рисунок 2. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей нейромедиации в стволе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при хронической алкогольной интоксикации

При 7-суточном введении наркотика в стволе головного мозга снижалось содержание дофамина (на 28%, $p < 0,05$) и норадреналина (на 42%, $p < 0,01$). При этом отмечалось повышение уровней их метаболитов – 3,4-ДОФУК и ГВК, а также увеличение концентрации ГАМК. К концу двухнедельной ХМИ в стволе отмечалось снижение уровней дофамина и норадреналина на 28% и 38% ($p < 0,01$), соответственно. При этом увеличивались концентрации метаболитов дофамина – 3,4-ДОФУК и ГВК, наблюдалось снижение содержания серотонина и 5-ОИУК. Трехнедельная морфиновая интоксикация сопровождалась снижением содержания дофамина и серотонина в стволе мозга.

В мозжечке при 7-суточной ХМИ отмечалось статистически значимое увеличение уровней ГВК и 5-ОИУК, а также ГАМК. Двухнедельная ХМИ приводила к увеличению содержания норадреналина и ГАМК, а также к падению концентрации 5-окситриптофана в данном регионе головного мозга.

Таким образом, хроническое введение алкоголя и морфина в сопоставимых дозах и сроках интоксикации имеет некоторые схожие эффекты на состояние нейромедиаторных процессов в ЦНС. Идентичность влияния данных ПАВ на показатели нейромедиации проявляется снижением содержания дофамина в стволе головного мозга, а также статистически значимым увеличением здесь концентрации его метаболита – ГВК. Схожесть эффектов ХАИ и ХМИ была отмечена и в виде снижения уровня серотонина в коре больших полушарий и стволе мозга, а также повышения содержания ГАМК в первом отделе.

Метаболизм глюкозы в печени при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации

Введение алкоголя в течение 14-ти суток сопровождалось ингибированием активности одного из ключевых ферментов гликолиза в печени – ГЛК (таблица 3).

Со сниженной скоростью глюкокиназной реакции были сопоставимы повышенный уровень глюкозы в печеночной ткани, а также увеличение содержания данного субстрата в крови. Несмотря на развивающуюся в данных экспериментальных условиях гипергликемию, концентрация инсулина в крови не отличалась от контрольного уровня. Эндокринная деятельность щитовидной железы при этом оставалась стабильной, на что указывали неизменные уровни тиреоидных гормонов (таблица 3).

При увеличении срока алкоголизации до 29 суток было выявлено статистически значимое снижение активности ферментов начальных стадий гликолиза – ГК и ГЛК (таблица 3). Концентрация глюкозы в печеночной ткани

в данных условиях превышала контрольный уровень на 55% ($p < 0,001$). Важным эффектом 29-суточной ХАИ являлось увеличение активности ЛДГ в печени и как следствие этого – рост концентрации лактата.

Таблица 3. – Активность ферментов гликолиза в печени (нмоль/мг/мин), уровень гликемии и гормонов в крови крыс при хронической алкогольной интоксикации

| Показатель | Экспериментальные группы | | |
|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| | Контроль | Этанол (14 суток) | Этанол (29 суток) |
| ГК | 4,06 (3,8;4,5) | 4,01 (3,56;4,19) | 2,91 (2,46;3,16)* |
| ГЛК | 7,55 (6,94;8,09) | 5,99 (5,14;6,52)* | 5,34 (5,12;5,86)* |
| ФФК | 7,74 (7,17;8,29) | 7,43 (7,11;7,62) | 7,01 (5,26;8,06) |
| ПК | 77 (70,4;81,4) | 82,3 (78,1;86,7) | 71,2 (64,3;78,1) |
| ЛДГ | 107,3 (101,7;112,0) | 114,4 (106,7;128,7) | 158,1 (152,8;164,3)* |
| Гликемия (ммоль/л) | 4,48 (3,97;5,02) | 5,78 (5,27;6,14)* | 5,09 (4,87;5,18) |
| Инсулин (пмоль/л) | 81,9 (72,8;92,4) | 78,8 (71,6;84,4) | 69,3 (60,7;78,6)* |
| T ₃ (нмоль/л) | 3,66 (3,44;3,79) | 2,92 (2,63;3,07) | 2,26 (2,05;2,63)* |
| T ₄ (нмоль/л) | 60,1 (56,4;69,2) | 46,5 (40,1;56,3) | 44,2 (38,6;49,3)* |
| ТТГ (мМЕ/л) | 0,4 (0,32;0,51) | 0,42 (0,39;0,47) | 0,55 (0,47;0,69) |

Введение алкоголя в течение 29-ти суток приводило к снижению скорости транскетолазной реакции (на 33%; $p < 0,01$) и падению уровня пентоз в печени. Это указывают на то, что перестройка одного из путей метаболизма глюкозы в печени – ПФП – происходит уже спустя несколько недель после начала введения алкоголя.

ХАИ длительностью 29 суток сопровождалась изменением уровня инсулина в крови экспериментальных животных (таблица 3), который составлял 84% ($p < 0,05$) от контроля. При этом наблюдалось также снижение уровней тироксина (на 31%, $p < 0,05$) и трийодтиронина (на 36%, $p < 0,05$).

Семисуточная ХМИ приводила к статистически значимому ингибированию изученных ферментов гликолиза. Снижение активности ключевых ферментов гликолиза согласовывалось с понижением уровня субстратов данного метаболического пути. Содержание глюкозы в печени уменьшалось при этом до 56% ($p < 0,001$), а Г-6-Ф – до 40% ($p < 0,001$). Содержание инсулина в крови при этом не изменялось, тогда как уровень T₄ снижался на 30% ($p < 0,01$).

Двухнедельная ХМИ сопровождалась снижением активности ФФК, содержания глюкозы и Г-6-Ф в печеночной ткани.

Введение морфина в течение трех недель приводило к ингибированию активности ФФК, ПК и ЛДГ. Степень ингибирования ФФК была выражена в наибольшей мере – на 42% ($p < 0,05$), активность ПК снижалась на 24% ($p < 0,05$), ЛДГ – на 26% ($p < 0,02$).

Таким образом, при хронической интоксикации длительностью 3-4 недели проявлялась выраженная схожесть эффектов этанола и морфина на метаболизм глюкозы в печени и эндокринную деятельность щитовидной и поджелудочной желез в отличие от более ранних (14 суток) сроков введения этих веществ. Полученные данные дополняют предположения о возможном единстве механизмов некоторых метаболических изменений, развивающихся в динамике хронической алкогольной и морфиновой интоксикации.

Состояние углеводного обмена в мышечной ткани при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации

Введение алкоголя в течение 14-ти суток не оказывало существенного влияния на функциональное состояние гликолиза и ПФП в мышечной ткани.

Увеличение сроков алкоголизации до 29-ти суток сопровождалось более существенными сдвигами функционирования гликолиза и ПФП в мышечной ткани, чем при предыдущем сроке введения этанола. При этом отмечалось снижение активности одного из лимитирующих ферментов гликолиза – ГК (на 36%, $p < 0,01$). Со сниженной скоростью гексокиназной реакции было сопоставимо падение уровня Г-6-Ф в скелетной мускулатуре. Одновременно с этим при 29-суточной ХАИ отмечалось снижение концентрации гликогена, уровень которого составлял 59% ($p < 0,001$) от контрольного. При введении этанола в течение 29 суток отмечалось ингибирование активности ТК в мышечной ткани и как следствие этого – падение уровня пентоз. Активность дегидрогеназ ПФП при этом не отличались от контрольного уровня.

К концу первой недели ХМИ в мышечной ткани отмечалось статистически значимое снижение активности ГК, тогда как скорости других ферментов гликолиза при этом не отличались от контроля. Двух- и трехнедельная интоксикация морфином не приводила к существенным отклонениям в функционировании гликолиза в скелетной мускулатуре. ХМИ оказывала ингибирующий эффект на ПФП в мышечной ткани. Недельное введение морфина приводило к понижению активности Г-6-ФДГ, а через три недели отмечалось ингибирование активности ТК и снижение содержания пентоз.

Таким образом, ХАИ и ХМИ обладают определенным сходством во влиянии на метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре. При отсутствии существенных эффектов на функциональное состояние гликолиза и ПФП через две недели отмечается схожий ингибирующий эффект обоих ПАВ на данные метаболические пути при трех- и четырехнедельной интоксикации.

Метаболические нарушения и их коррекция при прерывистой алкогольной интоксикации

Прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ) сопровождалась умеренно выраженным гепатотоксическим эффектом, отражением которого являлось снижение уровня мочевины в крови, а также рост активности ряда ферментов в печени, активацией процессов ПОЛ в крови и печени, истощением мощности антиоксидантной системы, на что указывал рост концентрации продуктов ПОЛ в крови и печени, снижение концентрации витамина Е в печеночной ткани. Аминокислотные композиции «Тавамин», «Нейрамин» и «Тритарг» оказывали нормализующий эффект на метаболические нарушения, вызванные ПАИ. Наиболее выраженным корригирующим эффектом обладал «Тритарг», который нормализовал уровень дофамина в стволе головного мозга, ГВК в стволе и коре больших полушарий, мочевины, креатинина, малонового диальдегида и активность креатинкиназы в крови, содержание диеновых конъюгатов, а также активность ГАМК-трансаминазы и дегидрогеназы янтарного полуальдегида в печени.

Таким образом, аминокислотные композиции «Тавамин», «Нейрамин» и «Тритарг» оказывают нормализующий эффект на метаболические нарушения, вызванные ПАИ. Наиболее выраженным корригирующим эффектом при этом обладает «Тритарг».

Биохимические аспекты алкогольной и морфиновой абстиненции

Нейромедиаторные нарушения при алкогольном и морфиновом абстинентных синдромах

Через сутки после прекращения форсированной алкоголизации в коре больших полушарий на фоне стабильного содержания норадреналина и ГАМК отмечался существенный рост уровня дофамина (на 70%, $p < 0,001$). Накопление дофамина в данный период ААС отмечалось также в стволе мозга (на 44%, $p < 0,004$) и таламической области (на 38%, $p < 0,001$), что указывает на замедление его секреции. Это подтверждалось снижением уровней 3,4-ДОФУК (на 31%, $p < 0,02$) и ГВК (на 28%, $p < 0,05$) в таламической области. Изменение

состояния серотонинергической системы к концу первых суток ААС проявлялось в различных регионах мозга дифференцированно – содержание серотонина снижалось в таламической области (на 46%, $p < 0,01$), стволе (на 59%, $p < 0,001$) и возрастало в коре больших полушарий (на 95%, $p < 0,001$).

Увеличение сроков ААС до 3-х суток приводило к изменению содержания изученных показателей в коре больших полушарий. На фоне сохраненного повышения концентрации дофамина (на 48%, $p < 0,01$) возрастал уровень ГВК (на 34%, $p < 0,001$), тогда как концентрация серотонина и ГАМК не отличались от контроля. В стволе головного мозга при этом на фоне нормального содержания дофамина отмечалось увеличение концентрации 3,4-ДОФУК (на 49%, $p < 0,001$) и снижение уровня ГВК (на 36%, $p < 0,002$). В данном регионе ЦНС изменялись и параметры серотонинергической системы: при неизменном уровне серотонина снижалась концентрация 5-окситриптофана (на 43%, $p < 0,001$) и 5-ОИУК (на 58%, $p < 0,001$). В таламической области через трое суток после отмены алкоголя уменьшалось содержание ГВК (на 36%, $p < 0,001$) и 5-ОИУК (на 34%, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой. В мозжечке в данный период ААС оставалось сниженным содержание дофамина (на 40%, $p < 0,001$) при нормальном функционировании серотонинергической системы.

В отдаленные сроки алкогольной абстиненции (7 суток) в коре больших полушарий повышался уровень норадреналина (на 100%, $p < 0,001$) при сниженном содержании 3,4-ДОФУК (на 47%, $p < 0,001$). В стволе головного мозга при 7-суточном ААС снижалась концентрация катехоламинов – дофамина на 33% ($p < 0,01$), норадреналина на 35% ($p < 0,02$) и повышался уровень 3,4-ДОФУК (на 127%, $p < 0,001$). В таламической области при этом на фоне нормального содержания дофамина и норадреналина отмечалось снижение концентрации серотонина (на 33%, $p < 0,001$), его метаболита – 5-ОИУК (на 33%, $p < 0,001$) – и повышение уровня ГВК (на 90%, $p < 0,001$).

Характеризуя нейромедиаторные отклонения в динамике морфинового абстинентного синдрома, следует отметить однотипные с ААС изменения компонентов дофаминергической нейромедиаторной системы в таламической области и стволе мозга. На высоте поведенческих проявлений МАС (36 часов) в таламической области отмечалось увеличение концентрации дофамина (на 49%, $p < 0,02$), его метаболитов – 3,4-ДОФУК (на 39%, $p < 0,01$) и ГВК (на 65%, $p < 0,001$).

В стволе головного мозга в данный период МАС повышалось содержание норадреналина (на 39%, $p < 0,02$), 3,4-ДОФУК (на 216%, $p < 0,001$), ГВК (на 117%, $p < 0,001$) и 5-окситриптофана (на 38%, $p < 0,01$). Через трое суток после

отмены морфина в таламической области снижался уровень нейромедиаторов катехоламиновой системы – дофамина и норадреналина – на фоне падения концентрации ГАМК. Изменение параметров серотонинергической системы при этом проявлялось снижением содержания серотонина в стволе мозга (на 48%, $p < 0,001$) и мозжечке (на 26%, $p < 0,05$), повышением концентрации 5-окситриптофана в стволе (на 59%, $p < 0,01$) и 5-ОИУК в мозжечке (на 60%, $p < 0,001$).

К концу недельного срока морфиновой абстиненции в таламической области и стволе головного мозга происходило снижение уровня катехоламинов и повышение продуктов их метаболизма. В таламической области уменьшалось содержание дофамина, в стволе – норадреналина (на 42%, $p < 0,01$) при повышенном уровне здесь 3,4-ДОФУК и ГВК (на 47%, $p < 0,01$). Через семь суток после отмены морфина в стволе мозга и мозжечке снижалось содержание серотонина (на 54%, $p < 0,001$ и 33%, $p < 0,05$, соответственно) на фоне повышения уровня 5-окситриптофана (на 98%, $p < 0,001$), а также 5-ОИУК (на 54%, $p < 0,001$) в первом отделе мозга.

Особенности углеводного обмена в печени при алкогольном и морфиновом абстинентных синдромах

Синдром отмены алкоголя сопровождается нарушениями многих обменных процессов в организме. Важную роль в формировании патохимической картины при ААС отводят нарушениям углеводно-энергетического обмена.

Через сутки после прекращения алкоголизации в печени отмечалось ингибирование активности ключевых ферментов гликолиза – ГЛК и ФФК (таблица 4).

Со сниженной активностью ГЛК согласовывался пониженный уровень Г-6-Ф (на 52%, $p < 0,001$) в этот период ААС. Данные изменения функционального состояния гликолиза отмечались на фоне стабильного содержания глюкозы в печеночной ткани, гипергликемии и пониженного уровня инсулина в крови. Содержание пирувата в печени при этом не отличалось от контрольных значений, а уровень лактата был повышен (на 58%, $p < 0,001$). К концу первых суток ААС изменялось функциональное состояние ПФП, что выражалось в ингибировании активности ферментов как окислительной (Г-6-ФДГ на 27%, $p < 0,05$), так и неокислительной (ТК на 22%, $p < 0,05$) ветви данного метаболического пути.

Таблица 4. – Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг/мин) в печени, уровень глюкозы (ммоль/л) и инсулина (нмоль/л) в крови крыс при алкогольном абстинентном синдроме

| Показатель | Экспериментальные группы | | | | |
|------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Контроль | ААС (3 часа) | ААС (1 сутки) | ААС (3 суток) | ААС (7 суток) |
| ГК | 3,93 (3,69; 4,03) | 2,34 (2,13; 2,63)* | 3,63 (3,46; 4,06) | 3,53 (3,24; 3,79) | 3,95 (3,78; 4,11) |
| ГЛК | 8,54 (8,43; 8,66) | 6,48 (6,36; 6,78)* | 6,01 (5,86; 6,21)* | 8,52 (8,29; 8,75) | 7,07 (6,89; 7,24)* |
| ФФК | 8,73 (8,61; 8,98)* | 8,18 (7,98; 8,37) | 7,2 (7,07; 7,43)* | 8,58 (8,41; 8,76) | 7,13 (6,96; 7,36)* |
| ПК | 80,9 (71,2; 95,4) | 83,9 (77,8; 91,7) | 81,5 (77,3; 91,7) | 81,3 (77,9; 89,6) | 88,0 (81,2; 89,9) |
| ЛДГ | 113,5 (105,9; 117,9) | 140,6 (132,3; 163,8)* | 112,9 (108,7; 124,2) | 118,5 (109,3; 126,1) | 142,7 (136,3; 157,1)* |
| Гликемия | 5,0 (4,67; 5,30) | 4,87 (4,38; 5,64) | 7,0 (6,37; 7,18)* | 5,02 (4,96; 5,41) | 5,09 (4,89; 5,28) |
| Инсулин | 86,5 (78,3; 92,7) | 69,9 (66,7; 70,4) | 67,3 (60,6; 76,9)* | 80,1 (74,5; 89,6) | 83,8 (77,7; 89,3) |

Увеличение сроков алкогольной абстиненции до 3-х суток сопровождалось определенной стабилизацией функционального состояния гликолиза в печени (таблица 4). Активность всех его исследованных ферментов не отличалась от контроля, тогда как содержание пирувата было снижено (на 48%, $p < 0,001$), а лактата увеличено (на 51%, $p < 0,001$). В данный период ААС уровни глюкозы и инсулина в крови не отличались от контрольного уровня. Нормализовалась также активность дегидрогеназ ПФП в печени, скорость же ТК была снижена (на 18%, $p < 0,05$).

Спустя 7 суток после прекращения алкоголизации отмечалась повторная дезорганизация функционирования гликолиза и ПФП в печени. Активность ГЛК и ФФК в данный период ААС была снижена, а ЛДГ повышалась (таблица 4). Это сопровождалось изменением уровней субстратов гликолиза: понижалось содержание Г-6-Ф (на 42%, $p < 0,01$) и пирувата (на 49%, $p < 0,001$), возрастал уровень лактата (на 49%, $p < 0,001$). Функциональная активность ПФП через семь суток ААС была снижена, что проявлялось падением активности Г-6-ФДГ (на 23%, $p < 0,05$) и ТК (на 16%, $p < 0,05$).

При МАС отмечались стадийные нарушения путей метаболизма глюкозы в печени. Через сутки после прекращения введения морфина снижались активность ГЛК (на 40%, $p < 0,02$), содержание глюкозы (на 26%, $p < 0,02$) и Г-6-Ф (на 58%, $p < 0,001$). В крови при этом установлено снижение уровня инсулина (на 19%, $p < 0,05$). Спустя трое суток после прекращения введения морфина в печени активность ГЛК снижалась (на 46%, $p < 0,001$), что может быть связано с уменьшением концентрации инсулина в крови (на 27%, $p < 0,05$) в данных условиях. Уровень глюкозы в печеночной ткани при этом нормализовался, а содержание Г-6-Ф оставалось сниженным (на 33%, $p < 0,01$). Через семь суток морфиновой абстиненции в печени проявлялись признаки ингибирования гликолиза. При этом значительно снижались активность ГЛК (на 47%, $p < 0,001$) и содержание Г-6-Ф (на 61%, $p < 0,001$).

Таким образом, алкогольная и морфиновая абстиненция характеризуется схожими по направленности, а также синхронными по времени нарушениями метаболизма глюкозы в печени.

Метаболизм глюкозы в мышечной ткани при алкогольном и морфиновом абстинентных синдромах

Алкогольная абстиненция сопровождалась нарушениями метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре. Через сутки после отмены введения этанола наблюдалось снижение активности ферментов гликолиза и ПФП – ФФК, а также ТК. При этом снижалась концентрация Г-6-Ф (на 37%, $p < 0,02$), пентоз (на 46%, $p < 0,01$) и гликогена (на 45%, $p < 0,001$). В то же время происходило повышение активности ЛДГ и уровня лактата (на 47%, $p < 0,01$), что указывает на активацию анаэробного пути катаболизма глюкозы в данных условиях. К концу 3-х суток ААС наблюдалась нормализация изученных показателей гликолиза и ПФП в мышечной ткани. Через семь суток после прекращения алкоголизации выявлялись повторные (после предыдущей нормализации) нарушения метаболизма глюкозы. Выраженность данных изменений была ниже, чем при суточном ААС и касалась показателей гликолиза. При этом снижались активность ГЛК и содержание Г-6-Ф (на 42%, $p < 0,01$).

Таким образом, нарушения функционирования гликолиза в скелетной мускулатуре при ААС носят стадийный характер с максимумом отклонений через сутки и повторным проявлением через семь дней после отмены этанола.

Отклонения метаболизма глюкозы в мышечной ткани при морфиновой абстиненции несколько отличались от таковых при ААС. Через 36 часов после отмены морфина происходило ингибирование активности ГЛК (на 38%, $p < 0,01$) и снижение уровня глюкозы (на 19%, $p < 0,05$). Увеличение сроков морфиновой

абстиненции до 3-х суток сопровождалось снижением активности ГК (на 43%, $p < 0,01$) и содержания Г-6-Ф (на 42%, $p < 0,01$). К концу недельного срока МАС в мышечной ткани происходила нормализация показателей гликолиза.

На основании полученных в работе данных сформирована принципиальная схема патогенетических метаболических механизмов алкогольной и морфиновой интоксикации, включающая центральные и периферические звенья (рисунок 3).

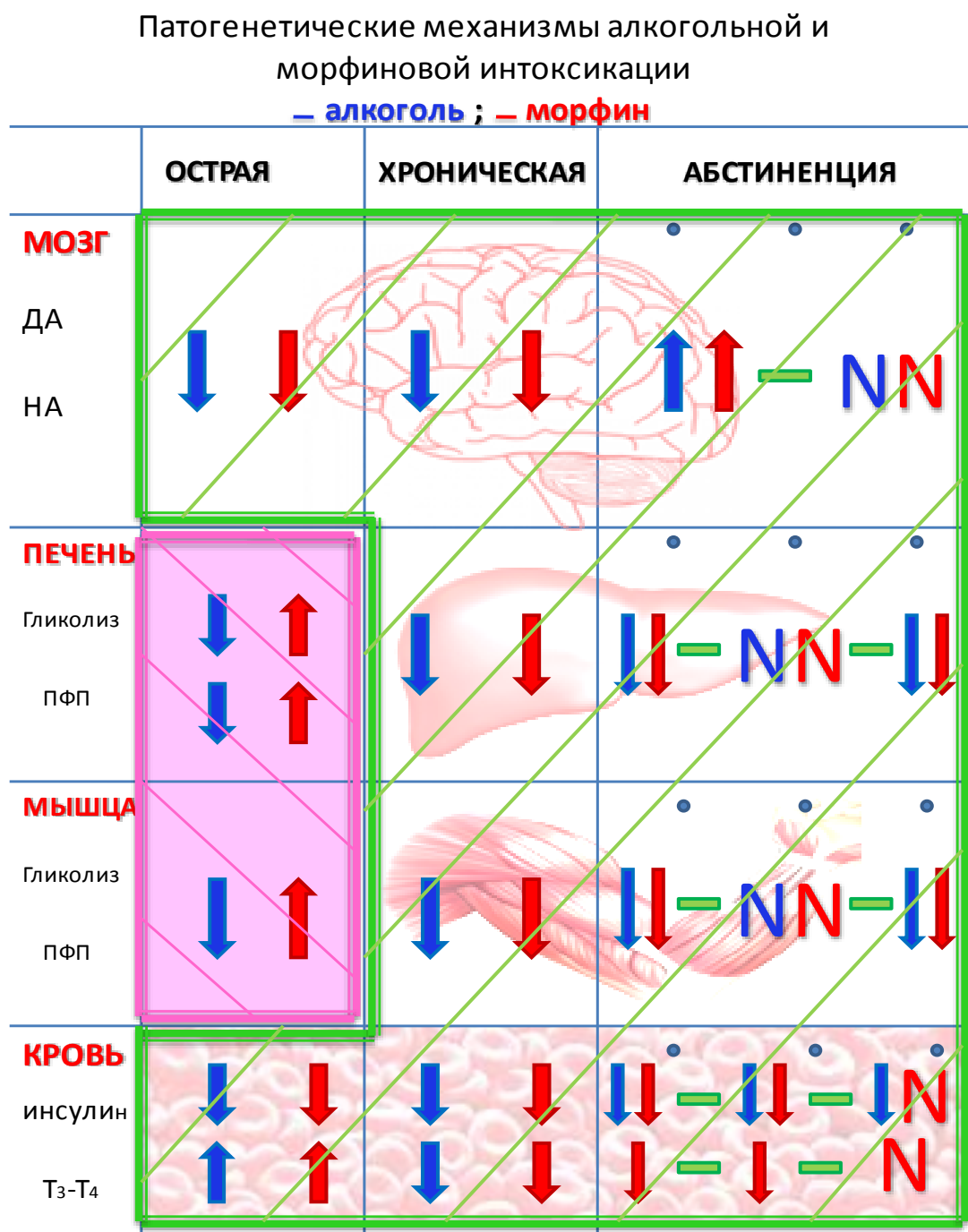


Рисунок 3. — Схема патогенетических механизмов алкогольной и морфиновой интоксикации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

На основании результатов исследования основных нейромедиаторных систем головного мозга, гликолиза и ПФП в печени и скелетной мускулатуре, ряда регуляторных параметров в крови установлено следующее:

1. Однократное введение алкоголя (1, 2.5 и 5 г/кг) и морфина (10, 20 и 40 мг/кг) однотипно, но не дозозависимо, снижает концентрацию катехоламинов (дофамин, норадреналин) преимущественно в таламической области и стволе головного мозга. Изменения показателей серотонинергической системы менее специфичны для острой алкогольной и морфиновой интоксикации. Содержание серотонина в таламической области возрастает при введении малой (166%, $p < 0,001$) и средней (183%, $p < 0,001$) доз этанола и не изменяется при ОМИ. В стволе головного мозга уровень серотонина повышается только при большой дозе алкоголя (5 г/кг), не изменяясь при ОМИ. Содержание ГАМК на фоне выраженной алкогольной интоксикации (5 г/кг) увеличивается в коре больших полушарий (150%, $p < 0,001$), таламической области (123%, $p < 0,01$) и стволе (128%, $p < 0,01$) головного мозга, а при введении малой дозы морфина (10 мг/кг) снижается в коре (70%, $p < 0,01$) и мозжечке (56%, $p < 0,001$) [2–А, 3–А, 14–А, 18–А, 22–А, 50–А, 55–А, 69–А, 73–А].

2. Хроническая алкогольная и морфиновая интоксикация сопровождается снижением содержания катехоламинов в различных структурах головного мозга. Данный эффект в коре больших полушарий (дофамин – 77%, $p < 0,01$) и стволе мозга (дофамин – 22%, $p < 0,001$) проявляется на 7-е сутки алкоголизации, а спустя 28 суток он наиболее выражен в таламической области (дофамин – 58%, $p < 0,001$; норадреналин – 52%, $p < 0,001$) и стволе (дофамин – 13%, $p < 0,001$; норадреналин – 49%, $p < 0,001$). При введении морфина снижение уровня катехоламинов определяется сроками интоксикации и, в большей степени, проявляется в таламической области (дофамин – 7 суток 52%, $p < 0,001$; 14 суток – 56%, $p < 0,001$; норадреналин – 7 суток 47%, $p < 0,001$) и стволе головного мозга (дофамин – 7 суток 73%, $p < 0,01$; 14 суток – 73%, $p < 0,01$; 21 сутки – 72%, $p < 0,01$; норадреналин – 7 суток 59%, $p < 0,001$; 14 суток – 62%, $p < 0,01$). Хроническая алкогольная и морфиновая интоксикация приводит к повышению содержания ГАМК и снижению уровня серотонина в головном мозге, выраженность которых определяется регионом ЦНС, а также сроками интоксикации и видом ПАВ [2–А, 3–А, 17–А, 23–А, 26–А, 28–А, 31–А, 34–А, 39–А, 47–А, 61–А, 72–А].

3. Изменения содержания компонентов дофаминергической системы в таламической области и стволе головного мозга при алкогольной и морфиновой абстиненции носят схожий характер и различаются стадийностью:

– алкогольный абстинентный синдром приводит к накоплению дофамина в таламической области (138%, $p < 0,01$), стволе (150%, $p < 0,001$) и коре больших полушарий (169%, $p < 0,001$) через сутки после отмены этанола, с нормализацией его уровня в стволе и таламической области на 3-и сутки, снижением содержания в стволе (67%, $p < 0,01$) и мозжечке (76%, $p < 0,01$) в отдаленные сроки алкогольной абстиненции (7 суток);

– при морфиновом абстинентном синдроме содержание катехоламинов повышается в стволе (норадреналин – 139%, $p < 0,01$) и таламической области (дофамин – 149%, $p < 0,001$) через 36 часов отмены наркотика с последующей нормализацией и снижением их уровней в более поздние сроки морфиновой абстиненции (3-7 сутки).

Компоненты серотонинергической нейромедиаторной системы и содержание ГАМК в динамике алкогольной и морфиновой абстиненции изменяются дифференцированно в различных регионах ЦНС, что не позволяет установить их патогенетическую вовлеченность в формирование данных состояний [3–А, 19–А, 21–А, 27–А, 33–А, 37–А, 39–А, 54–А, 60–А, 70–А, 71–А, 75–А].

4. Этанол, в отличие от морфина, при однократном введении дозозависимо ингибирует активность ферментов гликолиза (гексокиназы, глюкокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы) и ПФП в печени. Наибольший вклад в межгрупповые различия, выявленные при пошаговом дискриминантном анализе, при этом вносят такие показатели гликолиза как фосфофруктокиназа и пируваткиназа ($F=19,4$, $p < 0,0001$; χ -квадрат₁=68,11, $p < 0,05$; χ -квадрат₂=26,77, $p < 0,05$), а для ПФП – транскетолаза ($F=12,58$; $p < 0,0001$; χ -квадрат₁=67,80, $p < 0,0001$; χ -квадрат₂=17,54, $p < 0,007$). В мышечной ткани эффекты острой алкогольной интоксикации также отличаются от таковых при однократном введении морфина и проявляются дозозависимым ингибированием активности гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы [1–А, 3–А, 4–А, 5–А, 6–А, 7–А, 8–А, 10–А, 11–А, 15–А, 16–А, 25–А, 30–А, 35–А, 36–А, 44–А, 52–А, 53–А, 64–А, 65–А, 66–А].

5. Хроническая алкогольная интоксикация, по аналогии с морфиновой, приводит к ингибированию гликолиза и ПФП в печени и скелетной мускулатуре. Снижение активности ключевых ферментов гликолиза в печени при ХАИ начинает проявляться на 14-е сутки с потенцированием ингибирующего эффекта к 29-м суткам интоксикации. Наибольший вклад в

разделительную способность 1-й дискриминантной функции в ходе проведения пошагового дискриминантного анализа при ХАИ в печени вносят переменные глюкокиназа, лактатдегидрогеназа и пируват ($F=10,84$; $p<0,0000$), этими показателями в 97% случаев объясняются межгрупповые различия ($r=0,98$). В 80% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции обеспечивается показателями глюкокиназа, пируваткиназа и глюкозо-6-фосфат ($r=0,77$). В скелетной мускулатуре признаки ингибирования гликолиза и ПФП проявляются через четыре недели алкогольной интоксикации (гексокиназа – 64%, $p<0,05$; глюкозо-6-фосфат – 72%, $p<0,05$; транскетолаза – 67%, $p<0,05$; пентозы – 55% $p<0,05$) [1–А, 3–А, 4–А, 9–А, 20–А, 32–А, 34–А, 39–А, 43–А, 48–А, 49–А, 51–А, 57–А, 61–А, 67–А, 68–А, 77–А, 79–А].

6. Алкогольная и морфиновая абстиненция характеризуется схожими изменениями метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре. Алкогольный абстинентный синдром сопровождается стадийным ингибированием гликолиза и ПФП в печени через сутки (глюкокиназа – 70%, $p<0,01$; фосфофруктокиназа – 82%, $p<0,05$; глюкозо-6-фосфат – 45%, $p<0,001$; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – 73%, $p<0,01$; транскетолаза – 78%, $p<0,05$) и 7 суток (глюкокиназа – 82%, $p<0,05$; фосфофруктокиназа – 82%, $p<0,05$; глюкоза – 123%, $p<0,01$; глюкозо-6-фосфат – 58%, $p<0,001$; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – 77%, $p<0,01$; транскетолаза – 84%, $p<0,05$) с нормализацией данных метаболических путей на 3-и сутки отмены алкоголя. В скелетной мускулатуре ингибирование гликолиза и ПФП проявляется через сутки (фосфофруктокиназа – 75%, $p<0,01$; глюкозо-6-фосфат – 63%, $p<0,01$; транскетолаза – 53%, $p<0,001$; пентозы – 54%, $p<0,001$), гликолиза через 7 суток после прекращения алкоголизации (гексокиназа – 55%, $p<0,001$; глюкозо-6-фосфат – 68%, $p<0,01$) [1–А, 3–А, 4–А, 12–А, 13–А, 37–А, 42–А, 45–А, 56–А, 59–А, 60–А, 74–А].

7. Различные формы алкогольной и морфиновой интоксикации характеризуются однонаправленным изменением гормонального статуса (инсулин, тиреоидные гормоны). Уровень инсулина в крови снижается при всех формах алкогольной интоксикации (ОАИ – 64–71%, $p<0,05$; ХАИ – 84%, $p<0,05$; ААС – 78%, $p<0,05$). Содержание тиреоидных гормонов повышается в крови при острой интоксикации этанолом (T_4 – 152%, $p<0,01$), понижаясь при хронической алкоголизации (T_3 – 62%, $p<0,01$; T_4 – 74%, $p<0,05$) [1–А, 3–А, 6–А, 7–А, 11–А, 16–А, 24–А, 32–А, 41–А, 46–А].

8. Прерывистая алкогольная интоксикация приводит к нарушению состояния дофаминергической системы головного мозга, что проявляется снижением уровня гомованилиновой кислоты (44%, $p<0,001$) в коре больших

полушарий, а также ростом уровня дофамина (181%, $p < 0,001$) в стволе. При этом проявляется умеренно выраженный гепатотоксический эффект, активация процессов ПОЛ в крови и печени, истощение мощности антиоксидантной системы. Аминокислотные композиции «Тавамин», «Нейрамин» и «Тритарг» оказывают нормализующий эффект на метаболические нарушения, вызванные прерывистой алкогольной интоксикацией. Наиболее выраженным корригирующим эффектом обладает «Тритарг» [2–А, 38–А, 40–А, 58–А, 62–А, 63–А, 76–А, 78–А, 80–А].

9. Общим центральным патогенетическим механизмом в развитии алкогольной и морфиновой интоксикации являются однотипные изменения компонентов дофаминергической нейромедиаторной системы в таламической области и стволе головного мозга:

- острая интоксикация приводит к снижению концентрации дофамина и норадреналина в нервной ткани;

- при хроническом воздействии алкоголя и морфина отмечается истощение запасов катехоламинов в данных регионах ЦНС, которое формируется в течение первых двух недель интоксикации;

- на высоте абстиненции (1 сутки) происходит накопление дофамина в таламической области и стволе мозга с последующей нормализацией (3-и сутки) и снижением его уровня (7-е сутки) [3–А, 28–А, 29–А, 31–А, 33–А, 50–А, 55–А, 72–А].

10. Ингибирование метаболизма глюкозы по пути гликолиза и ПФП в печени и скелетной мускулатуре при хронической интоксикации и абстиненции является общим метаболическим паттерном действия алкоголя и морфина, которое имеет тканевую и временную специфику:

- хроническая алкоголизация сопровождается замедлением метаболизма глюкозы в печени через две, а в мышечной ткани через четыре недели;

- алкогольная абстиненция характеризуется волнообразным ингибированием гликолиза и ПФП в течение первых 7-ми суток отмены [3–А, 24–А, 25–А, 30–А, 32–А, 46–А, 52–А, 53–А, 56–А, 57–А, 74–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Полученные сведения о центральных и периферических звеньях патогенеза экспериментального алкоголизма и морфиновой наркомании имеют важное практическое значение и вносят существенный вклад в понимание биологических механизмов формирования этих заболеваний. Они подтверждают предположение о единстве центральных (нейромедиаторных) и периферических метаболических механизмов в развитии алкоголизма и

морфиновой наркомании. Эти результаты являются теоретическим обоснованием для разработки методов эффективной диагностики и лечения болезней зависимости от ПАВ.

Установление доминантной роли нарушения функционирования дофаминергической системы в таламической области и стволе головного мозга в патогенезе алкогольной и морфиновой интоксикации позволяет целенаправленно разработать унифицированные схемы купирования различных форм интоксикации данными ПАВ.

Выявленные тканевые особенности нарушений метаболизма глюкозы при алкогольной и морфиновой интоксикации расширяют представления о патохимических механизмах висцеральных поражений при алкоголизме и наркоманиях. Разноплановые изменения метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре при однократном и длительном введении исследуемых ПАВ необходимо учитывать при разработке дифференцированных схем метаболической коррекции различных форм интоксикации.

Полученные данные о схожем характере и стадийности изменений параметров дофаминергической системы головного мозга, ингибировании гликолиза в печени и скелетной мускулатуре при ААС и МАС указывают на общность метаболических механизмов их формирования и, следовательно, служат обоснованием к выработке общих подходов к их купированию. Сведения о повторных нарушениях дофаминергической нейромедиации в отдельных структурах головного мозга, а также метаболизма глюкозы в тканях через семь суток после отмены алкоголя и морфина могут быть использованы для расшифровки молекулярных механизмов функциональных и соматических расстройств в отдаленные сроки абстиненции и должны учитываться при выработке методов их коррекции. Выявленные нарушения эндокринной функции щитовидной и поджелудочной желез при различных формах алкогольной и морфиновой интоксикации указывают на то, что лечебные мероприятия при данных состояниях следует проводить с обязательным учетом гормонального фона.

Разработанная модель прерывистой алкогольной интоксикации расширяет методологические подходы к экспериментальному изучению алкоголизма и внедрена в работу научных подразделений. Новая аминокислотная композиция «Тритарг», обладающая приоритетной новизной, будет рекомендована для доклинического испытания в качестве средства метаболической коррекции при алкогольной интоксикации.

Список публикаций соискателя ученой степени

Монографии:

1. Лелевич, С. В. Метаболические аспекты морфиновой наркомании / С. В. Лелевич. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2007. – 140 с.
2. Лелевич, С. В. Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, В. В. Лелевич, В. М. Шейбак – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2013. – 174 с.
3. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2015. – 252 с.

Статьи в научных журналах:

4. Лелевич, С. В. Нарушения метаболизма при морфиновой наркомании / С. В. Лелевич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2006. – № 3. – С. 111–116.
5. Лелевич, С. В. Тканевые особенности активности ферментов гликолиза у крыс при острой морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии – 2006. – № 6. – С. 31–36.
6. Лелевич, С. В. Метаболизм глюкозы в печени и его гормональная регуляция при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 1. – С. 125–128.
7. Лелевич, С. В. Механизмы регуляции активности ферментов гликолиза в печени крыс при морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Биомед. химия. – 2007. – Т. 53, вып. 3. – С. 284–289.
8. Лелевич, С. В. Дозозависимые эффекты однократного введения этанола на гликолиз в печени крыс / С. В. Лелевич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2007. – № 3. – С. 26–29.
9. Лелевич, С. В. Влияние хронической алкогольной интоксикации на гликолиз и пентозофосфатный путь в мышечной ткани крыс / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 4. – С. 34–36.
10. Лелевич, С. В. Тканевые особенности функционирования пентозофосфатного пути у крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 53
11. Лелевич, С. В. Влияние морфиновой интоксикации на эндокринную функцию щитовидной железы у крыс / С. В. Лелевич // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 2008. – № 3. – С. 79–82.

12. Лелевич, С. В. Нарушения метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Вопросы наркологии – 2008. – № 5. – С. 87–92.

13. Лелевич, С. В. Метаболизм глюкозы в печени крыс при алкогольном абстинентном синдроме / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии – 2008. – № 4. – С. 101–107.

14. Lelevich, V. V. Neuromediator Changes in Different Rat Brain Regions after Acute Morphine Intoxication / V. V. Lelevich, S. V. Lelevich, E. M. Doroshenko // Neurochem. J. – 2009. – Vol 3, № 1. – P. 49–53.

15. Лелевич, С. В. Особенности гликолиза в печени и скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Биомед. химия. – 2009. – Т. 55, вып. 1. – С. 106–113.

16. Лелевич, С. В. Особенности обмена глюкозы в печени и содержания тиреоидных гормонов и инсулина у крыс при алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2009. – 2. – С. 21–27.

17. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения в мозжечке и стволе головного мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, А. А. Новокшенов // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2009. – № 3. – С. 54–56.

18. Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем в мозжечке и стволе головного мозга крыс при однократном введении морфина / С. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Экспер. и клин. фармакол. – 2009. – № 5. – С. 11–14.

19. Lelevich, S. V. Neurotransmitter Mechanisms of Morphine Withdrawal Syndrome / S. V. Lelevich, V. V. Lelevich, A. A. Novokshonov // Bull. Of Exp. Biol. And Med. – 2009. – Vol. 148, № 2. – P. 184–187.

20. Лелевич, С. В. Функциональное состояние некоторых путей метаболизма глюкозы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Биомед. химия. – 2009. – Т. 55, вып. 6. – С. 727–733.

21. Лелевич, С. В. Характеристика нейромедиаторных систем некоторых структур головного мозга крыс при морфиновой абстиненции / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Вопросы наркологии – 2009. – № 3. – С. 70–77.

22. Lelevich, S. V. Neurotransmitter Changes in Rat Brain Following Acute Alcohol Intoxication / S. V. Lelevich, V. V. Lelevich, E. M. Doroshenko // Neurochem. J. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 137–141.

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

24. Лелевич, С. В. Сравнительная оценка гормонального статуса щитовидной и поджелудочной желез при однократном введении алкоголя и морфина / С. В. Лелевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 3. – С. 41–44.

25. Лелевич, С. В. Сравнительная оценка нарушений обмена глюкозы в скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии – 2010. – № 5. – С. 34–43.

26. Lelevich, S. V. Neurotransmitter Systems of Some Brain Regions of Rats Subjected to Chronic Morphine Intoxication / S. V. Lelevich, A. A. Novokshonov // Biomed. Chem. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 175–179.

27. Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс в динамике алкогольного постинтоксикационного синдрома / С. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Экспер. и клин. фармакол. – 2011. – № 2. – С. 29–33.

28. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при хронической интоксикации алкоголем и морфином в эксперименте / С. В. Лелевич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2011. – № 2. – С. 49–56.

29. Лелевич, С. В. Характеристика нейромедиаторных систем головного мозга крыс при экспериментальной алкогольной и морфиновой абстиненции / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии – 2011. – № 1. – С. 61–71.

30. Лелевич, С. В. Сравнительная характеристика метаболизма глюкозы в печени крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Биомед. химия. – 2011. – Т. 57, вып. 6. – С. 615–623.

31. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы ствола и мозжечка головного мозга при экспериментальной хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2011. – № 4. – С. 58–61.

32. Лелевич, С. В. Состояние метаболизма глюкозы в печени крыс и некоторые механизмы его регуляции при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Вопросы наркологии. – 2012. – № 2. – С. 47–55.

33. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы коры больших полушарий и мозжечка головного мозга при алкогольном и морфиновом

постинтоксикационном синдроме / С. В. Лелевич // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. – № 3. – С. 26–30.

34. Лелевич, С. В. Тканевые особенности нарушений нейромедиаторного и углеводного обменов при хронической морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Вопросы наркологии. – 2012. – № 5. – С. 39–47.

35. Lelevich, S. V. The Influence of Ethanol on Pyruvate Kinases Activity in Vivo, in Vitro, in Silico / S. V. Lelevich, V. V. Khrustalev, E. V. Barkovsky, T. A. Shedogubova // Am. J. Of Med. And Biol. Res. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 6–15.

36. Lelevich, S. V. Inhibition of Rat Muscle and Liver Phosphofructokinases by High Doses of Ethanol / S. V. Lelevich, V. V. Khrustalev, E. V. Barkovsky // Biochemistry Research International. – 2013. – Vol. 2013, № 495135. – P. 1–8.

37. Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем головного мозга и метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре крыс при алкогольной абстиненции / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Вопросы наркологии. – 2013. – № 4. – С. 19–28.

38. Лелевич, С. В. Коррекция метаболических нарушений у крыс при прерывистой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Экспер. и клин. фармакол. – 2013. – № 7. – С. 31–37.

39. Лелевич, С. В. Центральные и периферические метаболические механизмы хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Наркология. – 2013. – № 7. – С. 50–56.

40. Лелевич, В. В. Прерывистая алкогольная интоксикация – новая модель экспериментального алкоголизма / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Лаб. диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 90–97.

Статьи в сборниках и материалах конференций:

41. Лелевич, С. В. Гормональная регуляция гликолиза в печени крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Молекулярная медицина и биохимическая фармакология : сб. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2007. – С. 104–109.

42. Лелевич, С. В. Активность ферментов пентозофосфатного пути в мышечной ткани крыс при алкогольном абстинентном синдроме / С. В. Лелевич // Материалы V междун. медико-фарм. конф. студентов и молодых ученых, Черновцы, 2008 г. / Буков. гос. мед. ун-т ; редкол.: Т. М. Бойчук (отв. ред.) [и др.]. – Черновцы, 2008. – С. 215.

43. Лелевич, С. В. Метаболическая коррекция алкогольного поражения печени / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Материалы 7-го междуна. симпозиума гепатологов Беларуси, Витебск, 4–6 июня 2008 г. ; редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 106–107.

44. Лелевич, С. В. К механизмам регуляции углеводного обмена в печени крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Материалы 7-го междуна. симпозиума гепатологов Беларуси, Витебск, 4–6 июня 2008 г. ; редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 107–108.

45. Лелевич, С. В. Состояние некоторых механизмов регуляции обмена глюкозы у крыс при алкогольном абстинентном синдроме / С. В. Лелевич // Материалы наун.-практ. конф., посв. 50-летию ГрГМУ, Гродно, 2008 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2008. – С. 193.

46. Лелевич, С. В. Эндокринная функция щитовидной железы при острой алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Материалы VIII междуна. медико-фарм. конф. студентов и молодых ученых, Черновцы, 2008 г. / Буков. гос. мед. ун-т ; редкол.: Т. М. Бойчук (отв. ред.) [и др.]. – Черновцы, 2011. – С. 130–131.

47. Лелевич, С. В. Катехоламинавая система коры больших полушарий и ствола головного мозга при хронической морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Материалы VIII междуна. медико-фарм. конф. студентов и молодых ученых, Черновцы, 2008 г. / Буков. гос. мед. ун-т ; редкол.: Т. М. Бойчук (отв. ред.) [и др.]. – Черновцы, 2011. – С. 132–133.

48. Лелевич, С. В. Характеристика метаболических нарушений у крыс в динамике хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, С. В. Юркевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 35–37.

49. Лелевич, С. В. Влияние хронической алкогольной интоксикации на функциональное состояние печени крыс / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 302–305.

50. Лелевич, С. В. Эффекты острой алкогольной и морфиновой интоксикации на нейромедиацию в коре больших полушарий и таламусе крыс / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 16–18.

51. Лелевич, С. В. Влияние хронического введения этанола на углеводный обмен в печени крыс / С. В. Лелевич // Актуальные вопросы гепатологии : сб. ст. / редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. – Брест, 2011. – С. 116–118.

52. Лелевич, С. В. Функциональное состояние пентозофосфатного пути в печени крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Актуальные вопросы гепатологии : сб. ст. / редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. – Брест, 2011. – С. 118–120.

53. Лелевич, С. В. Обмен глюкозы в печени крыс при однократном введении алкоголя и морфина / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 211–214.

54. Лелевич, С. В. Катехоламинавая система головного мозга при алкогольном постинтоксикационном синдроме / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 214–216.

55. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы ствола и мозжечка головного мозга крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 349–351.

56. Лелевич, С. В. Сравнительная оценка некоторых периферических механизмов формирования алкогольной и морфиновой абстиненции / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2012. – С. 229–232.

57. Лелевич, С. В. Особенности углеводного обмена в скелетной мускулатуре при экспериментальной хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2012. – С. 232–234.

58. Лелевич, С. В. Метаболические нарушения при экспериментальной прерывистой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, С. В. Юркевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2012. – С. 234–237.

59. Лелевич, С. В. Метаболические механизмы развития алкогольной абстиненции / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 14–17.

60. Лелевич, С. В. Центральные и периферические метаболические механизмы формирования морфинового абстинентного синдрома / С. В. Лелевич // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология : сб. ст. / Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2013. – С. 55–59.

61. Лелевич, С. В. Роль центральных и периферических механизмов в формировании хронической морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 412–415.

62. Лелевич, С. В. Метаболические механизмы формирования прерывистой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодн. науч.-практ. конф. ГрГМУ, Гродно, 23 января 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 143–144.

63. Веницкая, А. Г. Биохимические показатели в печени при коррекции прерывистой алкогольной интоксикации композициями аминокислот / А. Г. Веницкая, В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодн. науч.-практ. конф. ГрГМУ, Гродно, 23 января 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 42–43.

Тезисы докладов:

64. Лелевич, С. В. Активность ключевых ферментов гликолиза в печени крыс при однократном введении различных доз этанола / С. В. Лелевич // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Кулаго Г. В., Гродно, 11–13 апреля 2007 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2007. – С. 284–285.

65. Lelevich, S. V. Influence of acute alcohol intoxication on glucose metabolism in rat liver / S. V. Lelevich // Abstracts of the 42 Meeting of the Polish Biochemical Society, Szczecin, Poland, September 18-21, 2007. – P. 105.

66. Лелевич, С. В. Функциональное состояние пентозофосфатного пути в печени крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Бжеского В. Ч., Гродно, 12–13 апреля 2008 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2008. – С. 255–256.

67. Лелевич, С. В. Функциональное состояние печени крыс при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Аринчина Н. И., Гродно, 16–17 апреля

2009 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 182.

68. Lelevich, S. V. Influence of chronic alcohol intoxication on glycolysis and pentosophosphate activities in the rat liver / S. V. Lelevich // Abstracts of the 44 Meeting of the Polich Biochemical Society, Lodz, Poland, September 16-19, 2009. – P. 198.

69. Лелевич, С. В. Состояние дофаминергической системы в стволе и мозжечке головного мозга крыс при однократном введении морфина / С. В. Лелевич // Тез. республ. конф, посв. 100-летию со дня рожд. проф. Бандарина В. А., Минск, 29 мая 2009 г. / Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2009. – С. 31.

70. Лелевич, С. В. Обмен катехоламинов в коре больших полушарий головного мозга крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома / С. В. Лелевич, В. В. Бородинская // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Протасевича И. П., Гродно, 15–16 апреля 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: П. В. гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 60–61.

71. Lelevich, S. V. Exchange katecholamins in brain of the rats during alcohol withdrawal syndrome / S. V. Lelevich // Abstracts of the 45 Meeting of the Polich Biochemical Society, Wisla, Poland, September 20–23, 2010. – P. 187.

72. Лелевич, С. В. Состояние серотонинергической системы в некоторых отделах головного мозга в динамике хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Бородинская // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Шейбака М. П., Гродно, 11-12 апреля 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 58–59.

73. Лобань, С. Б. Состояние дофаминергической системы в стволе и мозжечке головного мозга крыс при однократном введении морфина / С. Б. Лобань, О. Д. Масликова, С. В. Лелевич // Актуальные проблемы современной медицины : тез. 66-й науч.-практ. конф. студентов и мол. ученых, Минск, 29 мая 2012 г. / Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2012. – С. 973–976.

74. Лелевич, С. В. Состояние гликолиза в печени крыс при алкогольном и морфиновом абстинентном синдроме / С. В. Лелевич // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Маслакова Д. А., Гродно, 19–20 апреля 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 243.

75. Lelevich, S. V. Exchange katecholamins in brain of the rats during alcohol withdrawal syndrome / S. V. Lelevich, V. V. Lelevich, A. G. Vinitzkaya // Abstracts of the 47 Congress of the Polich Biochemical Society, Polish-German Biochemical Societies Joint Meeting, Poznan, Poland, September 11–14, 2012. – P. 234.

76. Лелевич, С. В. Нарушения метаболизма в тканях крыс при прерывистой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Актуальные проблемы современной медицины : тез. 67-й науч.-практ. конф. студентов и мол. ученых, Минск, 29 мая 2013 г. / Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2013. – С. 422–423.


77. Лобань, С. Б. Нарушения метаболизма у крыс при различных вариантах моделирования алкогольной интоксикации / С. Б. Лобань, С. В. Лелевич // Тез. конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Кораблева М. В., Гродно, 18–19 апреля 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 270–271.

78. Lelevich, S. V. Neuromediator violations in the brain of rats undergone intermittent alcoholic intoxication / S. V. Lelevich, N. N. Baranovskaya // Abstracts of the 48 Meeting of the Polich Biochemical Society, Torun, Poland, September 2–5, 2013. – P. 138.

79. Lelevich, S. V. Metabolic violations at alcohol intoxication / S. V. Lelevich, E. V. Barkovsky // Abstracts of the 48 Meeting of the Polich Biochemical Society, Torun, Poland, September 2–5, 2013. – P. 138.

Патент:

80. Способ моделирования прерывистой алкогольной интоксикации у крысы в эксперименте : пат. 14289 Респ. Беларусь : МПК G09B23/00 (2009) / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич ; дата публ.: 30.04.2011.



РЭЗІЮМЭ

Лялевіч Сяргей Уладзіміравіч

Малекулярныя механізмы фарміравання алкагольнай і марфінавай інтаксікацыі (эксперыментальнае даследаванне)

Ключавыя словы: марфін, этанол, печань, шкілетная мускулатура, галаўны мозг, нейрамедытары, гліколіз, пентозафасфатны шлях, гармоны.

Аб’ект даследавання: тканка печані, шкілетнай мускулатуры, аддзелы галаўнога мозгу, кроў пацукоў.

Мэта даследавання: эксперыментальнае абгрунтаванне малекулярных механізмаў фарміравання алкагольнай і марфінавай інтаксікацыі на аснове парушэнняў нейрамедыяцыі у асобных структурах галаўнога мозгу, а таксама метабалізму глюкозы ў печані і шкілетнай мускулатуры.

Метады даследавання: біяхімічныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: спектрафатометр Solar, ВЭВХ сістэма Waters, біяхімічны аналізатар Conelab 30i, устаноўка «Гама-12» для радыяімуналагічнага аналізу.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Упершыню выяўлена, што агульным цэнтральным патагенетычным механізмам алкагольнай і марфінавай інтаксікацыі з’яўляецца аднатыпная змена стану дафамінергічнай нейрамедытарнай сістэмы ў таламічнай вобласці і ствале галаўнога мозгу. Упершыню выяўлена, што інгібіраванне гліколізу і ПФШ у печані і шкілетнай мускулатуры з’яўляецца агульнай патахімічнай прыкметай хранічнай алкагольнай і марфінавай інтаксікацыі, а таксама іх абстынентных станаў. Упершыню ўстаноўлена, што агульным у дзеянні алкаголю і марфіну з’яўляецца аднакіраванае змяненне гарманальнага статусу (інсулін, тырэаідныя гармоны). Распрацавана новая мадэль эксперыментальнага алкагалізму – перарывістая алкагольная інтаксікацыя. Упершыню ўстаноўлена, што амінакіслотныя кампазіцыі «Тавамін», «Нейрамін» і «Трытарг» аказваюць эфект, які нармалізуе метабалічныя парушэнні пры перарывістай алкагольнай інтаксікацыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: Атрыманыя звесткі пра механізмы патагенезу эксперыментальнага алкагалізму і марфінавай наркаманіі ўносяць істотны ўклад у разуменне біялагічных механізмаў фармавання гэтых захворванняў, што дазволіць распрацаваць уніфікаваныя схемы купіравання розных формаў інтаксікацыі дадзенымі рэчывамі.

Галіна выкарыстання: біяхімія, наркалогія, фармакалогія.

РЕЗЮМЕ

Лелевич Сергей Владимирович

Молекулярные механизмы формирования алкогольной и морфиновой интоксикации (экспериментальное исследование)

Ключевые слова: морфин, этанол, печень, скелетная мускулатура, головной мозг, нейромедиаторы, гликолиз, пентозофосфатный путь, гормоны.

Объект исследования: ткань печени, скелетной мускулатуры, отделы головного мозга, кровь крыс.

Цель исследования: экспериментальное обоснование молекулярных механизмов формирования алкогольной и морфиновой интоксикации на основе нарушений нейромедиации в отдельных структурах головного мозга, а также метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре.

Методы исследования: биохимические, статистические.

Использованная аппаратура: спектрофотометр Solar, ВЭЖХ система Waters, биохимический анализатор Conelab 30i, установка «Гамма-12» для радиоиммунологического анализа.

Полученные результаты и их новизна: впервые установлено, что общим центральным патогенетическим механизмом алкогольной и морфиновой интоксикации является однотипное изменение состояния дофаминергической нейромедиаторной системы в таламической области и стволе головного мозга. Впервые выявлено, что ингибирование гликолиза и ПФП в печени и скелетной мускулатуре является общим патохимическим признаком хронической алкогольной и морфиновой интоксикации, а также их абстинентных состояний. Впервые установлено, что общим в действии алкоголя и морфина является однонаправленное изменение гормонального статуса (инсулин, тиреоидные гормоны). Разработана новая модель экспериментального алкоголизма – прерывистая алкогольная интоксикация. Впервые установлено, что аминокислотные композиции «Тавамин», «Нейрамин» и «Тритарг» оказывают нормализующий эффект на метаболические нарушения при прерывистой алкогольной интоксикации.

Рекомендации по использованию: полученные сведения о механизмах патогенеза экспериментального алкоголизма и морфиновой наркомании вносят существенный вклад в понимание биологических механизмов формирования этих заболеваний, что позволит разработать унифицированные схемы купирования различных форм интоксикации данными веществами.

Область применения: биохимия, наркология, фармакология.

SUMMARY

Lelevich Sergei Vladimirovich

Molecular mechanisms of alcohol and morphine intoxication (experimental research)

Key words: morphine, ethanol, liver, skeletal muscles, brain, neuromediators, glycolysis, pentose phosphate pathway, hormones.

Object of research: tissue of the liver, skeletal muscles, brain divisions, blood of rats.

Aim of research: experimental study of molecular mechanisms of formation of alcoholic and morphine intoxication on the basis of neuromediator violations in some brain structures, as well as glucose metabolism in liver and skeletal muscles.

Methods of research: biochemical, statistical.

Equipment used: Solar, Waters system, biochemical Conelab 30i analyzer, apparatus for radioimmunological analysis «Gamma-12».

Results and their novelty: It has been established for the first time that general central pathogenetic mechanism of alcohol and morphine intoxication is the same change of dopamine neurotransmitter system in thalamic region and brain stem. It has been revealed for the first time that the inhibition of glycolysis and pentose phosphate pathway in the liver and skeletal muscles is the common pathological chemical sign of chronic alcohol and morphine intoxication, and also of their withdrawal states. It has been established for the first time that unidirectional change of hormonal status (insulin, thyroid hormones) is common in the action of alcohol and morphine. A new model of experimental alcoholism – intermittent alcohol intoxication has been developed. It has been established for the first time that amino-acid compositions of «Tavamin», «Neyramin» and «Tritarg» have a normalizing effect on metabolic disorders in intermittent alcohol intoxication.

Recommendations for application: The received data on the mechanisms of pathogenesis of experimental alcoholism and morphine addiction make an essential contribution to understanding of biological mechanisms of these diseases that will allow to develop the unified schemes of controlling various forms of intoxication caused by these substances.

Field of application: biochemistry, narcology, pharmacology.

Научное издание

ЛЕЛЕВИЧ
Сергей Владимирович

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
(экспериментальное исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

по специальности 03.01.04 – биохимия

Подписано в печать 09.12.2015.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 2,55. Уч.-изд. л. 2,38. Тираж 80 экз. Заказ 210.

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